

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Der Einfluss genetischer Variationen des PTPRZ1-Gens auf Kognition und Schizophrenie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Janna Rauch

aus

München

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ortrud Steinlein

Mitbetreuung: PD Dr. rer. humbiol. Ina Giegling

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2016

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung.....	3
2.1 Intelligenz und kognitive Fähigkeiten	3
2.1.1 Grundlagen.....	3
2.1.2 Intelligenz und Genetik.....	15
2.2 Schizophrenie.....	19
2.2.1 Grundlagen.....	19
2.2.2 Schizophrenie und Genetik	25
2.3 Kognitive Defizite bei Schizophrenie	28
2.4 Das PTPRZ1 Gen	30
2.4.1 Aufbau und Funktion	30
2.4.2 PTPRZ1 und Gedächtnis	34
2.4.3 PTPRZ1 und Schizophrenie.....	35
2.5 Fragestellung.....	36
3 Material und Methoden	37
3.1 Studiendesign.....	37
3.2 Vorbedingung der Studiendurchführung	37
3.3 Studienteilnehmer	37
3.3.1 Kontrollgruppe	37
3.3.2 Patienten	40
3.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R)	41
3.4.1 Verbalteil	41
3.4.2 Handlungsteil.....	44
3.4.3 Auswertung	46
3.5 Laborverfahren	47
3.5.1 DNA-Extraktion.....	47
3.5.2 Bestimmung der DNA-Konzentration	49
3.5.3 Genotypisierung	51
3.6 Statistische Auswertung	56
4 Ergebnisse	57
4.1 Stichprobenbeschreibung.....	57
4.1.1 Fall / Kontroll-Stichprobe	57
4.1.2 Kognitionsstichprobe	57
4.2 Analyse der Polymorphismen.....	58

Zusammenfassung

4.2.1	<i>Beschreibung der Polymorphismen</i>	58
4.2.2	<i>Fall/Kontroll-Assoziation</i>	59
4.2.3	<i>Assoziation der Polymorphismen mit dem HAWIE-R</i>	62
4.3	Haplotypen	70
4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	71
4.4.1	<i>Fall/Kontroll-Studie</i>	71
4.4.2	<i>Assoziationsstudie der Polymorphismen mit der Leistung im HAWIE-R</i>	71
4.4.3	<i>Haplotypanalyse</i>	72
5	Diskussion	73
5.1	Interpretation der Ergebnisse der Fall/Kontroll-Studie	74
5.2	Interpretation der Ergebnisse der Assoziationsstudie zu kognitive Fähigkeiten	78
5.3	Diskussion der Methoden	80
5.3.1	<i>Ethnische Abstammung</i>	80
5.3.2	<i>Diagnoseverfahren und Einschlusskriterien</i>	81
5.3.3	<i>Intelligenzdiagnostik</i>	84
5.4	Ausblick auf zukünftige Untersuchungen	85
6	Abkürzungen und Fachbegriffe	88
7	Literaturverzeichnis	91
8	Danksagung	124
9	Lebenslauf	124
10	Eidesstattliche Erklärung	125

1 Zusammenfassung

Kognition wird als Sammelbegriff für Wahrnehmungs- und Erkennungsvorgänge verwendet unter den auch Intelligenz fällt. Bei Schizophrenie handelt es sich um eine schwere psychiatrische Erkrankung, welche neben ihren bekannteren Symptomen wie Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen, Ich-Störungen, Affektstörungen und psychomotorische Störungen auch neuropsychiatrische Parameter beeinflussen kann. Sowohl Schizophrenie als auch Kognition werden zu großen Teilen von genetischen Faktoren beeinflusst. Welche einzelnen Faktoren dabei wichtig sind konnte bisher noch nicht befriedigend herausgearbeitet werden. Untersuchungen der genetischen Variationen zeigen sehr unterschiedliche Ergebnisse. Dies weist auf die Heterogenität beider Merkmale hin. Nicht nur die Vererbung erweist sich als polygenetisch, auch die beeinflussenden Umweltfaktoren sind breit gefächert. Sowohl die Erkrankung, als auch das Merkmal Intelligenz wurden bereits mit mehreren Genen in Verbindung gebracht. Dem Gen Protein Tyrosin Phosphatase, Rezeptor Typ, Z Polypeptid 1 (PTPRZ1) wurde ein relevanter Einfluss auf Hirnentwicklung und –regeneration zugeschrieben. Außerdem wurde sein Einfluss auf das Protein Neuregulin 1 gezeigt, wodurch eine weitere Verbindung zwischen verschiedenen Prozessen im zentralen Nervensystem entsteht. Deshalb wurde in dieser Studie das PTPRZ1-Gen auf Zusammenhänge mit kognitiven Leistungen und Schizophrenie hin untersucht.

Es wurden 5 SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) rs6466808, rs10278079, rs13241278, rs1147497 und rs1206381 des PTPRZ1-Gens auf einen Zusammenhang mit Schizophrenie und mit kognitiven Parametern hin untersucht. Dazu wurden 1796 Probanden, von denen 501 Patienten an Schizophrenie erkrankt waren und 1295 gesunde Kontrollprobanden, verglichen. Hierzu wurde eine Genotypisierung aller Probanden durchgeführt und Allel- und Genotypfrequenzen gegenübergestellt. Zusätzlich wurde mit Hilfe des Hamburg Wechsler Intelligenztests (HAWIE-R) an 1476 Probanden die Assoziation der Polymorphismen mit kognitiven Parametern untersucht.

Zusammenfassung

Dabei zeigte sich im Fall-Kontroll-Vergleich ein Trend der Signifikanz des SNP rs13241278, wobei schizophrene Patienten seltener den heterozygoten Genotyp TC des aufwiesen als gesunde Kontrollprobanden. Im Assoziationsdesign konnte ein signifikanter Zusammenhang des Polymorphismus rs1206381 mit Leistungen im Handlungsteil, und tendenziell mit den Ergebnissen von Gesamt-IQ und der Subskala des Handlungsteils „Bilder ergänzen“ des HAWIE-R dargestellt werden. Hierbei zeigte der Genotyp CC durchschnittlich bessere Leistungen. Weitere Tendenzen bei verschiedenen Unterskalen konnten für die SNPs rs6466808, rs10278079 und rs1147497 gefunden werden. In einer Haplotypanalyse fand sich eine tendenzielle Signifikanz eines Blockes bestehend aus rs6466808 und rs10278079, wobei Träger des Haplotypes AG besser im Handlungsteil abschnitten.

Die Resultate dieser Studie deuten darauf hin, dass PTPRZ1 mit der Ausprägung von Kognition und dem Risiko an Schizophrenie zu erkranken assoziiert ist. Allerdings ist es für die Validität wichtig, dass diese Ergebnisse repliziert werden und das Gen noch genauer untersucht wird.

2 Einleitung

2.1 Intelligenz und kognitive Fähigkeiten

2.1.1 Grundlagen

2.1.1.1 Definition von Intelligenz und Kognition

Bis heute gibt es für den Begriff Intelligenz keine einheitliche Definition. Abgeleitet von der lateinischen „*intelligentia*“ (=Einsicht, Erkenntnisvermögen) wird er sehr unterschiedlich ausgelegt (Sternberg, 2004). Seit der Antike gibt es Bemühungen Intelligenz als Begriff näher einzugrenzen und sie zu messen (Sternberg, 2000). Intelligenz gehört ebenso wie Konzentration, Gedächtnis, Lernen und Sprache zu den kognitive Fähigkeiten. Sie bezieht sich auf das Vermögen von Menschen sich in neuen Situationen mit Hilfe von gelernten Modellen adäquat zu verhalten und Sinn- und Beziehungszusammenhänge zu erkennen. Dabei geht es um die Verknüpfung von Denken, Gedächtnis und Wahrnehmung (Wied, 2007). Da Intelligenz in vielen Lebensbereichen sehr bedeutsam für jeden Einzelnen ist, handelt es sich um ein nach wie vor viel diskutiertes Konzept (Funke et al., 2004). Trotzdem wurde bis Ende des 19. Jahrhunderts Intelligenz kaum differenziert betrachtet (Matarazzo et al., 1982). Mit Binet und Simon begannen 1904 Forschungsansätze um die Definition von Intelligenz, wie Tabelle 2.1 zeigt.

So können als übereinstimmende Elemente der Definitionen nur einige Gesichtspunkte gefunden werden. Dabei handelt es sich vor allem um Einflüsse auf Intelligenz, wie beispielsweise abstraktes Denken, Problembewältigung, Erlernen von neuen Fähigkeiten und logisches Schlussfolgern (Gage et al., 1996).

Einleitung

Tabelle 2.1: Intelligenzdefinitionen

Jahr	Autor	Definition
1904	Simon et al.	„Intelligenz ist die Art der Bewältigung einer aktuellen Situation, ..., gut urteilen, gut verstehen, und gut denken.“
1911	W. Stern	„Intelligenz ist die allgemeine Fähigkeit eines Individuums, sein Denken bewusst auf neue Forderungen einzustellen, sie ist die allgemeine geistige Anpassungsfähigkeit an neue Aufgaben und Bedingungen des Lebens“
1916	Terman	„Ein Individuum ist in soweit intelligent, als es abstrakt zu denken vermag.“
1923	Boring	„Intelligenz ist das, was Intelligenztests messen.“
1957	Hofstätter	„Intelligenz ist das Ensemble von Fähigkeiten, das den innerhalb einer bestimmten Kultur Erfolgreichen gemeinsam ist“
1964	Groffmann	„Intelligenz ist die Fähigkeit eines Individuums anschaulich oder abstrakt in sprachlichen, numerischen, oder raumzeitlichen Beziehungen zu denken; sie ermöglicht erfolgreiche Bewältigung vieler komplexer und mit Hilfe jeweils besonderer Fähigkeitsgruppen auch ganz spezifischer Situationen und Aufgaben.“
1964	Wechsler	„Intelligenz ist ein hypothetisches Konstrukt, ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zielgerichtet zu handeln, rational zu denken und sich wirkungsvoll mit seiner Umwelt auseinanderzusetzen.“
1965	Rohracher	„Intelligenz ist der Leistungsgrad der psychischen Funktionen bei ihrem Zusammenwirken in der Bewältigung neuer Situationen.“
2001	Stern et al.	„Intelligenz kann als das Potential eines Menschen verstanden werden, Lern- und Bildungsangebote zur Aneignung von Wissen zu nutzen.“
2004	Zimbardo et al.	„Intelligenz umfasst die Fähigkeiten zur Anpassung an neue Situationen und sich verändernden Anforderungen, zum Lernen und zur optimalen Nutzung von Erfahrung oder Übung, zum abstrakten Denken und Gebrauch von Symbolen und Begriffen.“

Es handelt sich dabei um alle Vorgänge, die für das Erkennen notwendig sind. Dies bezieht sich beispielsweise auf Wahrnehmung, Gedächtnis, Lernen, Erwartung und

Einleitung

Bewertung. Werden hierbei nun alle Prozesse eingeschlossen, bei denen Informationen verarbeitet werden, wird die Definition wieder unspezifischer. Dies liegt daran, dass dann auch Emotionen und Motivation mit einbezogen werden müssen, da auch diese Vorgänge auf Verarbeitung von Informationen beruhen (Margraf, 2012).

2.1.1.2 Intelligenzstrukturmodelle

Um Intelligenz begreifbarer zu machen und herauszuarbeiten, welche Eigenschaften Intelligenz beeinflussen wurden im Laufe der Zeit verschiedene Intelligenzstrukturmodelle entwickelt. Um eine nicht direkt messbare Größe, wie Intelligenz besser einschätzen und ihre Struktur erkennen zu können, wurde sie mithilfe der Faktorenanalyse untersucht. Bei dieser Analyse wird anhand von Korrelationen nach Gruppen verwandter Items in einem Test gesucht. Diese Gruppen bilden latente Faktoren ab, von denen die untersuchte Größe (in diesem Fall Intelligenz) abhängig ist (Myers, 2008).

Die verschiedenen Modelle können in eindimensionale und mehrdimensionale Strukturmodelle unterteilt werden. Dabei zeichnen sich eindimensionale Modelle vor allem dadurch aus, dass es einen oder mehrere übergeordnete Faktoren gibt, die Intelligenz bestimmen. Im Gegensatz dazu wird bei mehrdimensionalen Modellen davon ausgegangen, dass es verschiedene Bereiche gibt, deren Faktoren sich gegenseitig beeinflussen. Die mehrdimensionalen Modelle entwickelten sich erst später und basieren deshalb teilweise auf eindimensionalen Theorien.

2.1.1.2.1 Eindimensionale Intelligenzstrukturmodelle

Binet und Simon veröffentlichten 1905 die einfachste Vorstellung, das „Ein-Faktoren-Modell“. Sie postulierten, dass es sich bei Intelligenz um eine homogene Fähigkeit handelt, die sich auf die Bewältigung von beliebigen Situationen auswirkt (Simon et al., 1904).

Einleitung

Zur selben Zeit beschäftigte sich Charles Spearman mithilfe der Faktorenanalyse mit Intelligenzmessung und -einteilung. Er veröffentlichte 1904 seine „Zwei-Faktoren-Theorie der Intelligenz“, deren Kern der Generalfaktor der Intelligenz, der g-Faktor, ist. Dabei handelt es sich um einen Faktor, der allen geistigen Fähigkeiten eines Menschen zugrunde liegt. Das bedeutet, dass in einem Intelligenztest jede Aufgabe den g-Faktor ermittelt. Zusätzlich hierzu beschreibt Spearman die Spezialfaktoren, s-Faktoren. Diese beziehen sich auf spezifische Bereiche, wie beispielsweise Textverständnis oder Rechenfähigkeit, und wirken sich zusätzlich zum g-Faktor auf die Leistungen in den jeweiligen Teilbereichen aus. Es wird betont, dass die s-Faktoren immer vom g-Faktor beeinflusst werden (Eysenck, 2007; Myers, 2008; Spearman, 1904).

Ein vehementer Gegner Spearmans war Louis L. Thurstone. Er kritisierte, dass sich Intelligenz nicht auf einen einzelnen Faktor eingrenzen ließe und entwickelte sein Primärfaktormodell. Dabei arbeitete er mithilfe 56 verschiedener Tests und darauf aufbauender Faktorenanalyse sieben *Primary Mental Abilities* (=primäre geistige Fähigkeiten) heraus: Wortflüssigkeit, Sprachbeherrschung, Raumvorstellung, Auffassungsgeschwindigkeit, Rechengewandtheit, schlussfolgerndes Denken, und Gedächtnis. Diese Faktoren stellte er als voneinander unabhängig dar und schloss einen übergeordneten g-Faktor aus (Thurstone, 1938, 1969; Thurstone et al., 1941).

Spearman und Thurstone zeigen zwei sehr gegensätzliche Positionen auf, über die stark diskutiert wurde. Dabei wird von Unterstützern der Zwei-Faktoren-Theorie angebracht, dass Thurstones sieben Faktoren auch zur Gruppenbildung neigen und deshalb auf eine Art g-Faktor hinweisen (Eysenck, 2007). Allerdings wird von Vertretern der Primärfaktortheorie aufgezeigt, dass menschliche Fähigkeiten zu vielfältig sind, um sich in einem einzelnen Faktor zusammenfassen zu lassen (Myers, 2008). Aus dieser Debatte heraus entwickelten sich neue hierarchische Strukturmodelle.

Raymond Bernard Cattell, ein Schüler Spearmans, entwarf 1963 sein hierarchisches Modell. Laut Cattell lässt sich der von Spearman angenommene g-Faktor in kristalline und fluide Intelligenz aufteilen. Diese beiden Faktoren bestimmen jeweils

Einleitung

die Intelligenz in bestimmten Bereichen. Die fluide Intelligenz (gf) scheint genetisch determiniert zu sein und unabhängig von gesellschaftlichen Einflüssen (Cattell, 1963; Holling et al., 2004). Sie ist vor allem für die Anpassungsfähigkeit an neue Probleme nötig, bei denen auf keinen vorhandenen Erfahrungsschatz zurückgegriffen werden kann. Im Gegensatz dazu zeichnet sich die kristalline Intelligenz (gc) durch erlerntes Wissen aus (Cattell, 1963). Sie ist abhängig von Kultur, Bildung und Erfahrungen und kann auch als ein Folgeprodukt von fluider Intelligenz gesehen werden (Amelang, 2006).

David Wechsler, der sich schon seit dem Ende der 1930er Jahre mit Intelligenzmessung beschäftigte, konstatierte 1964 sein Intelligenzmodell. Hierbei handelt es sich um eine Modifikation des Spearman'schen Modells. Wechsler geht von einer allgemeinen Intelligenz (g-Faktor) aus, die als generelle kognitive Fähigkeit bezeichnet wird (Toga et al., 2005). Hierunter subsumieren sich die zwei Untergruppen, verbale Intelligenz (v-Faktor) und Handlungsintelligenz (p-Faktor), unter die wiederum weitere Untergruppen mit speziellen Fähigkeiten fallen (Tewes, 1994; Wechsler, 1964).

Auch Philip Vernon stützte sich bei seinem Intelligenzmodell 1965 auf die Grundlage von Spearman. Er beschreibt ebenfalls einen g-Faktor, der sich in die zwei *major group factors* (=Gruppenfaktoren), *verbal-educational factor* (v:ed) und *spatial-practical-mechanical factor* (k:m), aufgliedert. Die untergeordnete Hierarchiestufe beinhaltet *minor group factors*, Aufgabengruppen wie kreative Fähigkeiten, mathematische Fähigkeiten, etc. Diese Aufgabengruppen sind meist nur einem *major group factor* zugeordnet, manche jedoch kombinieren Fähigkeiten sowohl aus dem verbal-erzogenen Faktor als auch aus räumlich-praktisch-mechanischem Faktor. Als letzte Stufe werden die spezifischen Faktoren genannt, die in den *minor group factors* zusammengefasst werden (Anastasi, 1952; Vernon, 1950, 1965). Das Modell ist nahe an Wechslers Modell, wobei der wichtige Unterschied darin besteht, dass verbaler und praktischer Faktor auch interagieren können.

Sehr ähnlich baute 1993 John B. Carroll sein Drei-Schichten-Modell auf. Auch Carroll beschreibt drei Ebenen von Fähigkeiten, Stratum I, II und III. Stratum III entspricht

Einleitung

dem g-Faktor, also der allgemeinen Intelligenz und liegt, wie auch bei den vorhergehenden Modellen allen weiteren Fähigkeiten generell zugrunde. Stratum II beinhaltet acht weitgefasste Fähigkeiten, darunter auch wie bei Cattells Modell fluide und kristalline Intelligenz. Diese Fähigkeiten sind grundlegend bei jedem Menschen verankert und bestimmen oder beeinflussen alle möglichen Verhaltensweisen. Im Stratum I werden 69 enggefasste Fähigkeiten aufgelistet, die jeweils unter eine bestimmte Stratum II-Fähigkeit fallen (Carroll, 1993). Somit vereint Carroll viele der zuvor besprochenen Strukturmodelle, Spearmans g-Faktor, Cattells Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz, sowie Teile von Thurstones Primärfaktorentheorie und Vernons hierarchischen Ansatz (Maltby et al., 2011).

Eine der neuesten Annäherungen an die Intelligenzstruktur ist das CHC-Modell (Cattell-Horn-Carroll-Model). Es wurde auf der Grundlage von Cattells Dreischichten-Modell aufgebaut und beinhaltet Einflüsse von Carrolls und Horns Theorie. Horn hatte Cattells Theorie weiterbearbeitet. Er beschrieb eine ebenfalls dreischichtige Struktur, die jedoch mit Thurstones Primärfaktoren ergänzt wurde, und somit als ein Bindeglied zwischen Carroll und Cattell angesehen werden kann (Flanagan, 2012). 1997 schlug McGrew vor, die drei Modelle zu verbinden und legte die Grundlage für das CHC-Modell (Flanagan et al., 1997). In der aktuellsten Fassung gibt es wieder drei Strata, wobei Stratum III als weniger relevant angegeben wird. Stratum II besteht aus 16 grundlegenden Fähigkeiten, die sich in konzeptionellen und funktionellen Gruppen zusammenfassen lassen. Im Stratum I sind über 80 verschiedenen spezifische Fähigkeiten aufgelistet (vgl. Abbildung 2.1) (Flanagan et al., 1997).

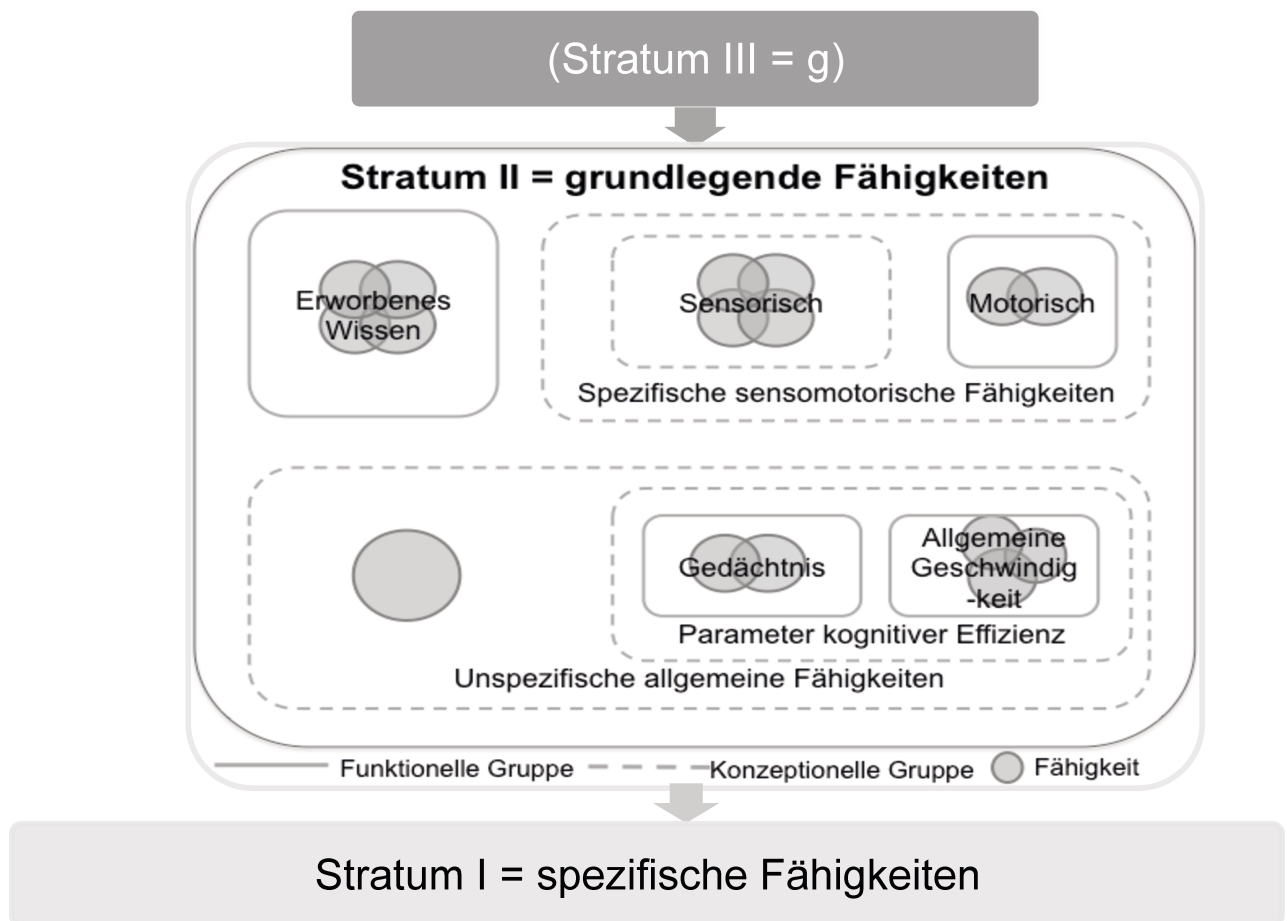


Abbildung 2.1: CHC-Modell nach Flanagan et al. (1997)

2.1.1.2.2 Mehrdimensionale Intelligenzstrukturmodelle

Eine weitere Herangehensweise sind die mehrdimensionalen Modelle, mit welchen sich 1967 Joy Paul Guilford beschäftigte. Er postulierte in seinem Würfelmodell (Abbildung 2.2) eine Dreidimensionalität der Intelligenz, die sich aus vielen Einzelfaktoren zusammensetzt und keinen gemeinsamen Generalfaktor innehat. Die drei Dimensionen entsprechen den drei Eigenschaften der Intelligenz: intellektuelle Operationen (Art der Aktivität), deren Inhalte (Art der Information) und Produkte intelligenten Verhaltens (Art der Folgerung) (Guilford, 1967).

Im Jahre 1983 veröffentlichte Howard Gardner einen weiteren mehrdimensionalen Ansatz.

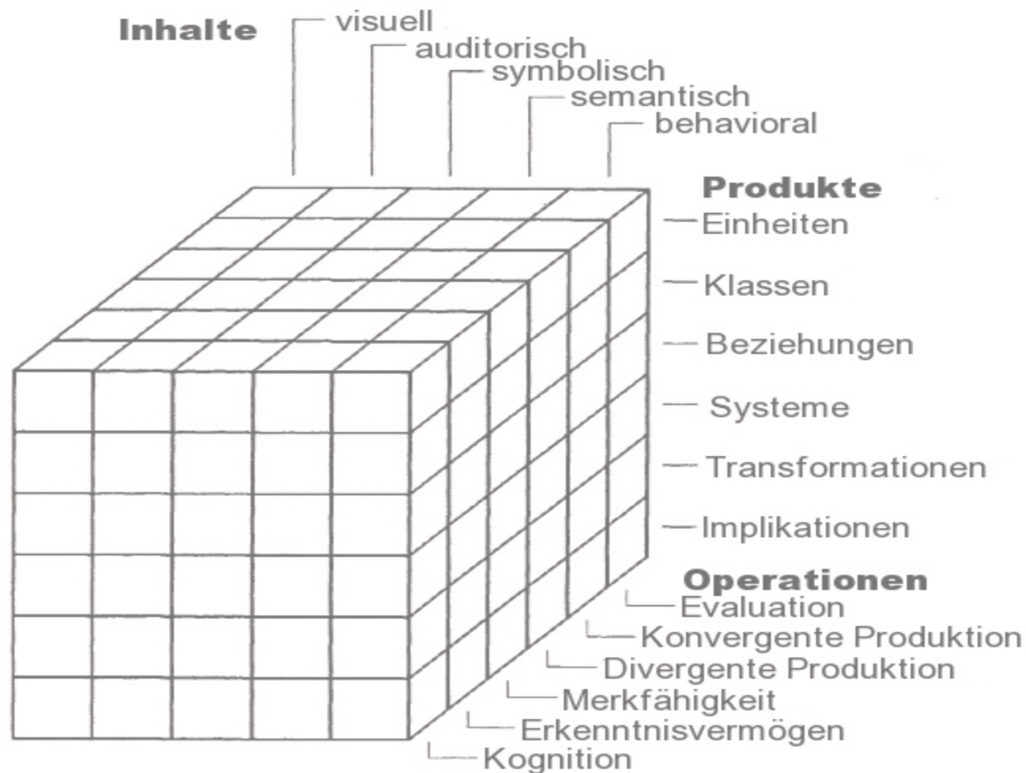


Abbildung 2.2: Würfelmodell nach Guilford (1988)

Seine Theorie entstand vor allem aus logischen Schlussfolgerungen (Gardner, 1983) und lässt sich empirisch schwer nachweisen (Sternberg, 2011). Er beschreibt acht verschiedene Intelligenzen: sprachliche, logisch-mathematische, musikalische, räumliche, körperlich-kinästhetische, naturalistische, interpersonale und intrapersonale Intelligenz (Gardner, 1983).

Adolf Jäger (1984) reduziert sich in seinem Berliner Intelligenzstrukturmodell (BIS-Modell) auf zwei Strukturbereiche, er arbeitet somit zweidimensional. Jäger unterscheidet operative und inhaltliche Fähigkeiten. Die operativen Fähigkeiten beinhalten Bearbeitungsgeschwindigkeit B, Merkfähigkeit M, Einfallsreichtum E und Verarbeitungskapazität K. Unter die inhaltlichen Fähigkeiten fallen figural-bildhaftes Denken F, sprachgebundenes Denken V und zahlengebundenes Denken N. Diese zwei Bereiche lassen sich untereinander kombinieren und ergeben die zwölf Zellen der Rautendarstellung (Abbildung 2.3). Jäger greift auch den g-Faktor auf, den er als AI (=allgemeine Intelligenz) bezeichnet (Jäger, 1982, 1984; Maltby et al., 2011).



Abbildung 2.3: BIS-Modell nach Jäger (1984)

Etwa zur gleichen Zeit entwickelte Robert J. Sternberg sein Modell der triarchischen Intelligenz, welches er 1985 veröffentlichte. Er dividierte Intelligenz in drei Untergruppen auf: analytische, kreative und praktische Fähigkeiten (Abbildung 2.4) (Sternberg, 1985). Die analytischen Fähigkeiten gliedern sich in die Komponenten-Subtheorie ein, dabei handelt es sich um alle internen Abläufe auf die sich intelligentes Verhalten gründet. Diese Abläufe unterteilen sich in drei Gruppen von Komponenten: Metakomponenten, Performanzkomponenten und Wissenserwerbskomponenten. Die praktischen Fähigkeiten finden sich in der Kontext-Subtheorie wieder. Hierbei geht es um die praktische Umsetzung der analytischen Fähigkeiten. Die drei Mechanismen, die Sternberg beschreibt, sind Anpassung, Formung und Selektion. Kreative Fähigkeiten werden der Erfahrungs-Subtheorie zugeschrieben. Sie beinhaltet die Fähigkeit mit neuen Situationen umzugehen und die Fähigkeit Informationsprozesse zu automatisieren (Flanagan, 2012; Maltby et al., 2011; Sternberg, 1985, 2011).

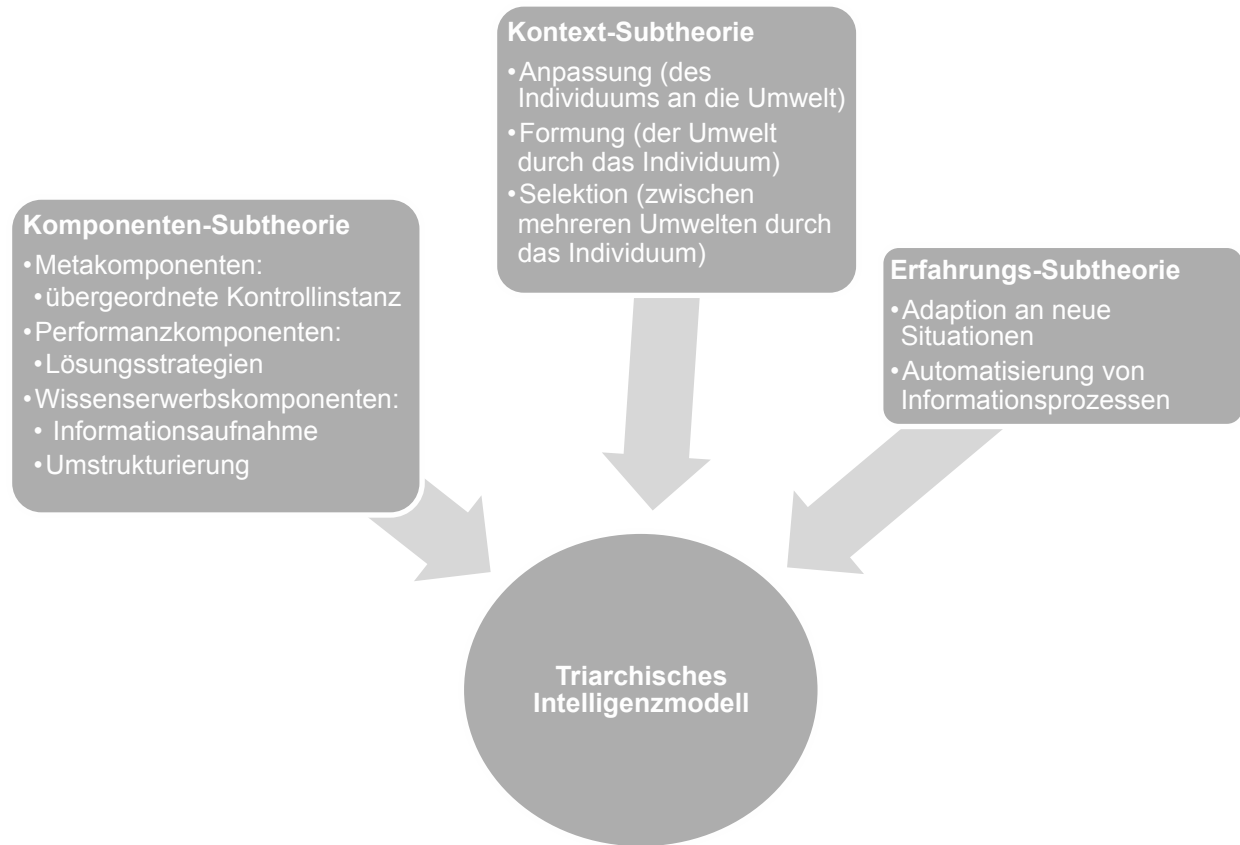


Abbildung 2.4: Triarchisches Intelligenzmodell nach Sternberg (1985)

2.1.1.3 Intelligenzmessung

Schon bevor sich die Intelligenztheorien soweit entwickelt hatten, wurde begonnen Intelligenz zu messen. Ein wichtiger Anstoß kam um die Wende vom 19. zum 20. Jahrhundert von der französischen Regierung nach Einführung der Schulpflicht und der Diskussion um Förderunterricht. Alfred Binet wurde beauftragt eine Objektivierung des Lernpotentials von Kindern vorzunehmen. Binets Grundgedanke richtet sich nach dem Intelligenzalter. Dabei wird davon ausgegangen, dass sich alle Kinder prinzipiell gleich entwickeln, wobei bei manchen der Prozess schneller oder langsamer verläuft als bei anderen Kindern. Er verglich die individuellen Leistungen der Kinder mit der Durchschnittsleistung der Kinder desselben Alters. Aus diesem Vergleich folgte er, ob das Kind ein seinem Lebensalter (LA) entsprechendes Intelligenzalter (IA) aufwies. Konnte ein Kind Aufgaben nicht lösen, die der

Einleitung

Durchschnitt desselben Alters lösen konnte, wurden diese Aufgaben in Form von Monaten vom IA abgezogen. Wichtig war Binet auch, dass die Aufgaben vor allem durch logisches Denken und nicht durch auswendig Gelerntes oder Erziehung zu lösen waren. Außerdem stellte er klar, dass die Tests nicht die angeborenen Intelligenz untersuchen könnten und empfahl Kindern mit niedrigem Intelligenzalter durch besondere Übungsaufgaben zu einer Verbesserung zu verhelfen (Binet, 1909; Binet et al., 1912).

Als wichtigen Zwischenschritt zwischen heutigen Intelligenztests und Binets Testungen kann Lewis Terman's Stanford-Binet-Intelligenztest gesehen werden. Terman entwickelte Binets Idee weiter indem er Altersnormen festlegte, die Vorgaben des Tests standardisierte und die Altersgrenze ausdehnte (Terman, 1916).

Die absolute Zahl des Lebensalters bildet jedoch einen entscheidenden Unterschied nicht ab. Es ist relevant, in welcher Altersgruppe sich das Kind befindet, da beispielsweise ein zwei Monate jüngeres Intelligenzalter bei einem Vierjährigen weitaus stärker ins Gewicht fällt als bei einem Elfjährigen. Aufgrund dessen entwickelte William Stern den Alters-Intelligenzquotienten, der Lebensalter und Intelligenzalter in Relation setzt: $IQ = IA / LA \times 100$ (Stern, 1912). Allerdings lässt sich diese Art der Berechnung nicht auf Erwachsene anwenden, da dies ein lineares Wachstum der Intelligenz mit steigendem Alter voraussetzen würde.

Anstelle des Alters-Intelligenzquotienten ist der Abweichungs-Intelligenzquotient nach David Wechsler getreten. Dazu ging Wechsler von einer Normalverteilung der Intelligenz in der Bevölkerung aus (Abbildung 2.5). Ein durchschnittlicher IQ sollte dem Wert 100 entsprechen, weshalb Wechsler die Durchschnittswerte der Altersklassen so transformierte, dass sie sich um den Mittelwert 100 sammelten. Des Weiteren legte Wechsler fest, dass eine Standardabweichung 15 Intelligenzpunkten entspricht. Folglich haben 68% der Menschen einen IQ zwischen 85 und 115 und 95% der Menschen einen IQ zwischen 70 und 130 (Maltby et al., 2011; Wechsler, 1939a).

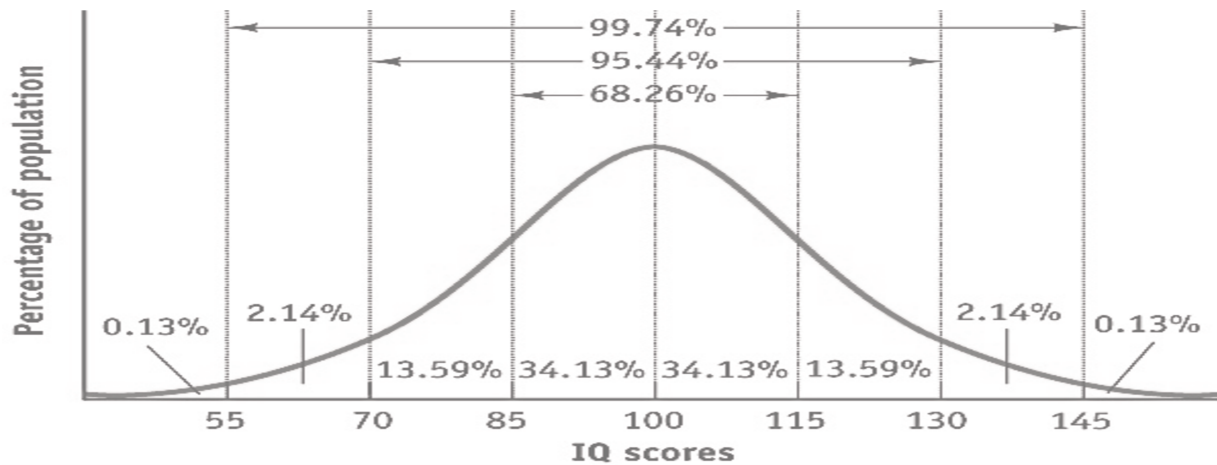


Abbildung 2.5: Normalverteilung der Intelligenz nach Wechsler (1939a)

Zur Berechnung stellte er die Formel $IQ = 100 + 15 \times (x - \mu) / \sigma$ auf. Wobei x für die Anzahl der erreichten Punkte, μ für den Durchschnitt der jeweiligen Altersgruppe und σ für die Standardabweichung der jeweiligen Altersgruppe steht. Ein weiterer Vorteil von Wechslers Test ist die Anwendbarkeit in verschiedenen Altersstufen. Seine erste Testbatterie die *Wechsler Bellevue Intelligence Scale* (WBIS), die auf Erwachsene zugeschnitten ist, stellte er 1939 vor. 1949 folgte die *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC) für Schulkinder und 1967 die *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (WPPSI) für Kleinkinder. Alle Testbatterien wurden im Laufe der Zeit revidiert und weiterentwickelt. Die neueste deutschsprachige Fassung ist der *Wechsler Intelligenztest für Erwachsene* (WIE), wobei auch die vorhergehende Version, der *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene* (HAWIE-R) noch verbreitet ist (Erzberger et al., 2010; Satzger et al., 2002). Bei allen Tests gibt es denselben Grundaufbau, dabei werden Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ in verschiedenen Subtests untersucht (Blöink et al., 2005; Hornke, 2011; Tewes, 1994).

2.1.1.4 Ätiologie

Eine ebenso lange untersuchte Frage, wie die der Intelligenzdefinition und -messung ist die Frage nach der Herkunft von Intelligenz. Schon Ende des 19. Jahrhundert beschäftigte sich Galton mit dem Zusammenhang von Intelligenz, Erziehung und Vererbung (Plomin et al., 2004) und legte dar, man komme nicht umhin zu schlussfolgern, dass natürliche Veranlagung mehr Einfluss auf Intelligenz habe als

Erziehung (Galton, 1883). Laut verschiedener Studien liegt der Einfluss der Heritabilität auf die allgemeine Intelligenz zwischen 40 und 80% (Bouchard et al., 1981; Nisbett et al., 2012; Plomin et al., 2004). Dabei wird Heritabilität als der Teil des Phänotyps angesehen der vom Genotyp abhängig ist (Nisbett et al., 2012). Außerdem korreliert der Intelligenzquotient mit dem Arbeitsgedächtnis (Luciano et al., 2001), welches wiederum starkem genetischen Einfluss unterliegt (Ando et al., 2001). Auch das Hirnvolumen scheint auf die Variabilität von Intelligenzleistungen einzuwirken (McDaniel, 2005; Toga et al., 2005). Ebenso werden unterschiedliche Ausprägungen der Verteilung der grauen Substanz (Haier et al., 2004; Pol et al., 2006) und die Vernetzung von parietalen und frontalen Cortices als ausschlaggebend betrachtet (Jung et al., 2007). Umweltfaktoren und Erziehung haben ebenfalls einen Effekt, der jedoch mit steigendem Alter stark abnimmt (Plomin et al., 2004). Hierbei ist die Genotyp-Umwelt Korrelation zu beachten. Sie impliziert, dass Menschen ihre eigene Umwelt aufgrund von genetischer Veranlagung beeinflussen und formen (Plomin, 1994). Dagegen steigt die Bedeutung der Heritabilität mit dem Alter von 30% im Kindesalter (Spinath et al., 2003) auf 70-80% im Erwachsenenalter (Edmonds et al., 2008; Jacobs et al., 2007) an. Intelligenz scheint auch von Vorhandensein psychiatrischer Erkrankungen beeinflusst zu werden, wie zum Beispiel Schizophrenie (vgl. Kapitel 2.3), majore Depression (Foland-Ross et al., 2012; Joormann et al., 2008; Kircanski et al., 2012) und Substanzmissbrauch und -abhängigkeit (Gould, 2010; Hayes et al., 2012; Ornstein et al., 2000; Thomasius et al., 2006).

Die Erblichkeit wird als sehr wichtiges Grundgerüst für Intelligenz angesehen (Deary et al., 2009). Dabei muss beachtet werden, dass Erblichkeit abhängig von der genetischen Varianz einer Population und den beeinflussenden Umweltfaktoren ist und sich deshalb von Population zu Population unterscheiden kann (Visscher et al., 2008).

2.1.2 Intelligenz und Genetik

Zu Beginn der Erforschung der Erblichkeit von Intelligenz standen Untersuchungen von Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien. Familienstudien wiesen darauf hin,

Einleitung

dass die Intelligenz zweier Personen umso stärker korreliert je näher sie miteinander verwandt sind (vgl. Abbildung 2.6) (Bouchard et al., 1981).

In Adoptionsstudien wurde mehrfach gezeigt, dass das Aufwachsen unter denselben Umweltbedingungen im Erwachsenenalter kaum mehr Einfluss auf die Intelligenz hat. Adoptierte Kinder wurden mit ihren Adoptivgeschwistern verglichen. Dabei wurde herausgestellt, dass die Korrelation in Untersuchungen mit Adoptivgeschwistern bis zum Alter von 16 Jahren bei durchschnittlich $r = 0,26$ lag (Burks, 1928; Freeman, 1928; Loehlin et al., 1997; Petrill et al., 2004; Plomin et al., 1997; Scarr et al., 1977; Skodak et al., 1949). Im höheren Alter, von 16 bis 22 Jahren, lag die Korrelation bei $r = -0,1$ (Loehlin et al., 1997; Scarr et al., 1978; Teasdale et al., 1984), was nur mehr einer schwachen Korrelation entspricht (Cohen, 1988). Es wurde deshalb davon ausgegangen, dass sich anfangs die geteilten Umweltfaktoren auf die Intelligenz auswirken, aber ihr Einfluss im Laufe der Zeit abnimmt (Kaplan, 2012).

In Zwillingsstudien stellte sich heraus, dass die durchschnittliche Korrelation bei monozygoten Zwillingen um $r = 0,8$ liegt (Bouchard, 2009; Bouchard et al., 1981; McGue et al., 1993), was fast der Test-Retest-Korrelation einer Person ($r = 0,9$) entspricht (Jensen, 1998). Im Gegensatz dazu weisen dizygote Zwillinge nur eine Korrelation von durchschnittlich $r = 0,5$ auf (Bouchard et al., 1981). Über den Vergleich dieser Konkordanzraten schließen Meta-Analysen auf eine Heritabilität von ca. 50% (Chipuer et al., 1990; Devlin et al., 1997; Loehlin et al., 1989). Auch konnten die Trends der Zunahme der Heritabilität mit zunehmendem Alter bestätigt werden, im jungen Erwachsenenalter steigt sie auf 66% (Haworth et al., 2010) und bis zu 80% im hohen Alter (Pedersen et al., 1992; Tambs et al., 1984).

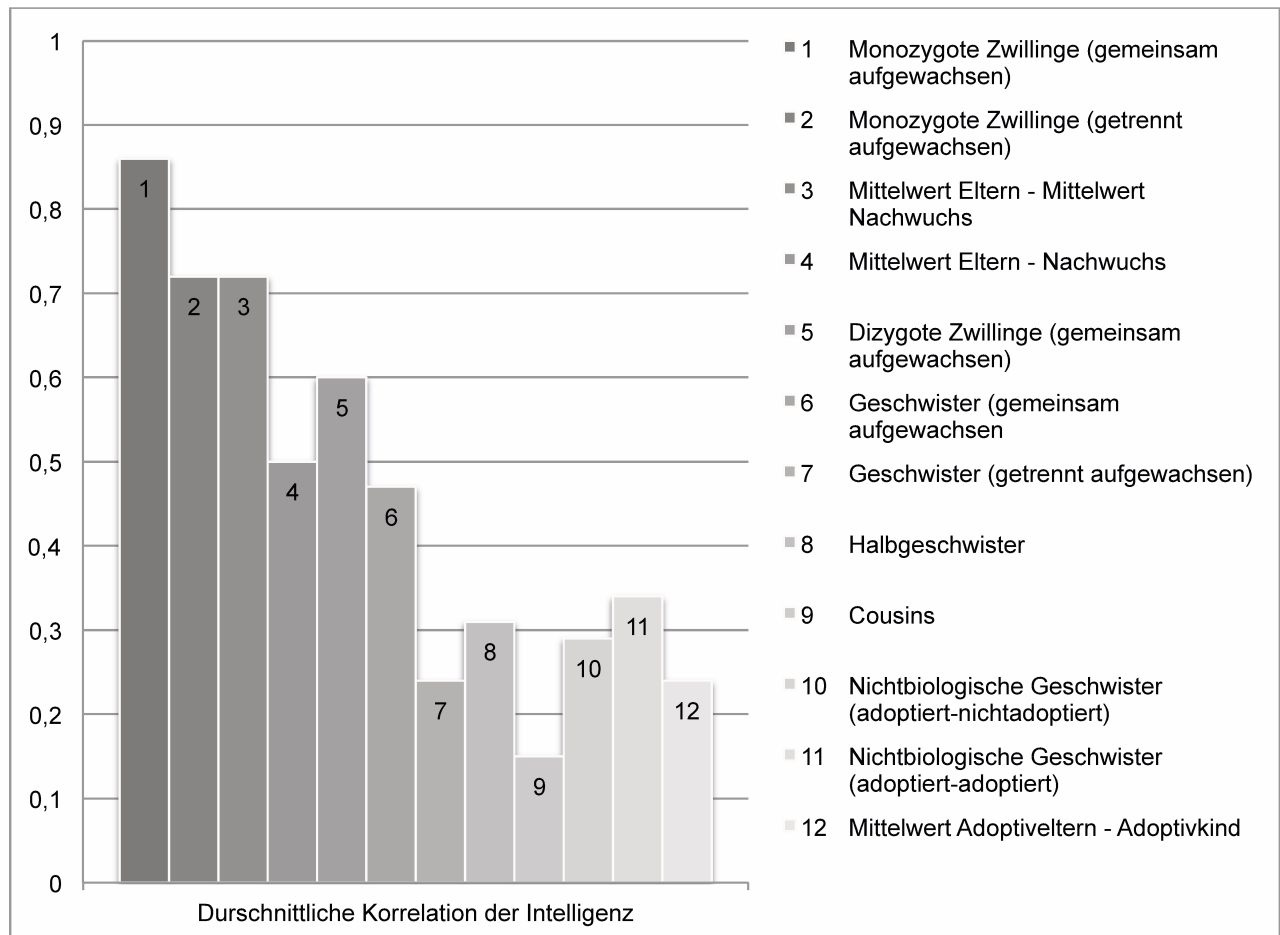


Abbildung 2.6: Zusammenfassung des Reviews von Bouchard et al. (1981): Korrelation der Intelligenz bei unterschiedlichen Verwandtschaftsgraden

Um die Vererbung genauer untersuchen zu können eignen sich molekulargenetische Methoden, bei denen der Zusammenhang von bestimmten DNA-Sequenzen (SNPs, CNVs,) mit Erkrankungen oder Merkmalen wie Intelligenz untersucht werden kann. Durch die Komplexität dieses Gebiets können derzeit bekannte und untersuchte Faktoren allerdings bei Weitem nicht den Anspruch auf Vollständigkeit erheben. In Kandidatengenstudien werden Gene, bei denen ein Zusammenhang vermutet wird untersucht. Dabei konnten kaum replizierbare Ergebnisse gefunden werden. Häufig konnte das Gen CHRM4 (Comings et al., 2003; Dick et al., 2007; Gosso et al., 2006; Houlihan et al., 2009) mit allgemeiner Intelligenz in Verbindung gebracht werden. Es wurden Kopplungsstudien durchgeführt, die Verbindungen zwischen bestimmten Krankheiten innerhalb von Familien und chromosomalen Besonderheiten herausarbeiten. Bei Merkmalen wie Intelligenz erweisen sich diese Untersuchungen als schwierig, da es sich nicht um dichotome Muster, wie krank und gesund, handelt,

sondern vielmehr um solche die einen kontinuierlichen Verlauf darstellen (Plomin et al., 2004). In einigen Studien konnten trotzdem Kopplungen gefunden werden, die sich jedoch selten replizieren ließen (Deary et al., 2009). Zu den Regionen, die in mehreren Studien gefunden wurden zählen 2q21-q33 für Handlungs-IQ (Luciano et al., 2006; Posthuma et al., 2005) und 6p25-p22 für Gesamt-IQ, Verbal-IQ (Dick et al., 2006; Luciano et al., 2006; Posthuma et al., 2005) und arithmetische Subtests (Luciano et al., 2006).

Auch Assoziationsstudien brachten bisher nicht den gewünschten Erfolg zur Identifikation der verantwortlichen Gene (Nisbett et al., 2012). Es konnten keine replizierbaren Ergebnisse gefunden werden und in genomweiten Assoziationsstudien (GWAS), bei denen die Allelfrequenzen von Variationen des gesamten Genoms zwischen den Patienten und Kontrollen verglichen werden (Girard et al., 2012), zeigte sich nur der SNP rs2496143 (Butcher et al., 2008) in einer Studie als signifikant. Allerdings konnte gezeigt werden, dass während einzelne Polymorphismen nur höchstens 1% der Variationen von Intelligenz verursachen, alle untersuchten SNPs zusammengenommen über Kopplungsungleichgewichte für 40-50% der Variationen der allgemeinen Intelligenz verantwortlich sind (Chabris et al., 2012; Davies et al., 2011).

Einen neuen Ansatz bildet die Examinierung von CNVs. Yeo et al. (2011) fanden eine Assoziation zwischen der gesamten Menge von CNV-Deletionen eines Individuums und Intelligenzvariationen. Allerdings wurde hierzu eine sehr kleine Stichprobe ($N=77$) von alkoholabhängigen Individuen untersucht. In einer weiteren, größer angelegten Studie konnte dieser Befund nicht wiederholt werden. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang von CNV-Regionen um das SHANK3-Gen mit fluiden Intelligenz (MacLeod et al., 2012).

All diese Ergebnisse deuten in der Zusammenschau darauf hin, dass Intelligenz zwar zu einem hohen Anteil erblich bedingt ist, es sich jedoch um ein höchst komplexes Merkmal handelt, das von sehr vielen Genen und anderen Faktoren beeinflusst wird, wobei der Beitrag der einzelnen Loci so gering ist, dass er nur mit Hilfe von sehr großen Stichproben detektiert werden kann (Nisbett et al., 2012). Außerdem muss

der Vergleich verschiedener Studien zu Kognition stets kritisch betrachtet werden, vor allem, wenn unterschiedliche Tests verwendet werden (Wager et al., 2003).

2.2 Schizophrenie

2.2.1 Grundlagen

2.2.1.1 Definition

Schizophrenie ist eine chronische Erkrankung, die meist erstmalig im späten Jugend- oder frühen Erwachsenenalter auftritt und eine Lebenszeitprävalenz von 0,4% aufweist (Saha et al., 2005). Der Begriff Schizophrenie wurde 1908 von Eugen Bleuler eingeführt und setzt sich aus den altgriechischen Wörtern *schizein* (= abspalten) und *phren* (= Zwerchfell, Seele) zusammen (Kuhn et al., 2004). Er ersetzte damit den von Kraepelin geprägten Begriff der *Dementia Praecox* (Kraepelin, 1919). Schon Bleuler sah Schizophrenie nicht als eine einzelne Krankheit, sondern als eine Gruppe von Erkrankungen (Bleuler, 1911). Schizophrenie wird heute unter den endogenen Psychosen subsumiert. Es handelt sich um eine sehr heterogene Erkrankungsgruppe, die durch Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen, Ich-Störungen, Affektstörungen und psychomotorische Störungen gekennzeichnet ist. Die Genese der Schizophrenie ist multifaktoriell, wobei verschiedene genetische und umweltabhängige Faktoren eine Rolle spielen und die genauen Ursachen und Wirkungswege immer noch nicht bekannt sind (Tandon et al., 2008).

2.2.1.2 Symptome und Klassifikation

Eine erste Art der Klassifikation, die immer noch Anwendung findet, ist die von Kraepelin vorgeschlagene Unterteilung in paranoiden, hebephrenen und katatonen Subtyp nach klinischen Aspekten (Möller, 2008). Bleuler unterschied die vier Grundsymptome Assoziationsstörung, Affektstörung, Autismus und Ambivalenz, und akzessorische Symptome, wie Wahn, Halluzination und katatone Störungen (Bleuler, 1911). Eine andere Einteilung wurde von Kurt Schneider vorgenommen, der 11

Einleitung

Symptome ersten Ranges, die er als pathognomonisch ansah, und Zweitrangsymptome differenzierte (Schneider, 1959).

Heute werden die Symptome der Schizophrenie grob in Positiv- und Negativsymptomatik eingeteilt. Zusätzliche Symptomkomplexe sind kognitive Desorganisation, Stimmungsveränderungen und motorische Symptome. Es können fast alle psychischen Funktionen involviert sein (Tandon et al., 2008).

Unter die positiven Symptome fallen inhaltliche (Wahn, Zwänge, überwertige Ideen) und formale (Inkohärenz, Gedankenabreißen, -drängen, Vorbeireden) Denkstörungen, Ich-Störungen (Gedankenentzug, -eingung, -ausbreitung, Depersonalisierung, Derealisation, Fremdbeeinflussungserleben), Halluzinationen und Hyperkinesien. Die Negativsymptomatik beinhaltet Alogie (= Sprachverarmung), Affektverarmung, Apathie, Anhedonie, Aufmerksamkeitsstörungen, Antriebsarmut und sozialen Rückzug. Hierbei können primäre, intrinsische, also von der Schizophrenie abhängige Symptome und sekundäre, von extrinsischen Faktoren wie soziale Deprivation, Depression oder Medikamenten beeinflusste Symptome unterschieden werden (Tandon et al., 2008).

Als klinische Möglichkeiten zur Einteilung von Schizophrenie müssen DSM-IV (Saß et al., 2003) und ICD-10 (Organization, 1992) genannt werden, welche sich vorwiegend im Zeitkriterium unterscheiden, jedoch im Bezug auf Symptomen, Ausschlusskriterien und Unterteilung weitgehend gleich aufgebaut sind. Seit 2013 wurde das DSM-IV offiziell durch den Nachfolger DSM-V abgelöst und die ICD-10 wird im Moment überarbeitet.

2.2.1.3 Ätiologie

Die genaue Ätiopathogenese der Schizophrenie ist noch immer unbekannt. Es spielen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren entscheidende Rollen. Es wird angenommen, dass genetische Effekte für bis zu 80% der Pathogenese verantwortlich sind (McClellan et al., 2007; Sullivan et al., 2003). Diese genetischen Grundlagen stehen in Wechselwirkung mit Umweltfaktoren und epigenetischen

Einleitung

Einflüssen, wodurch neurophysiologische, hirnstrukturelle oder biochemische Veränderungen auftreten können. Hieraus entwickelt sich die erhöhte Vulnerabilität, die eine Prädisposition für die Erkrankung darstellen kann. Wirken nun Stressoren auf die Person ein, kann es, meist nach dem Durchlaufen einer Prodromalphase, zum Ausbruch der Psychose kommen. Der folgende Verlauf hängt dann von Copingstrategien sowie protektiven und negativen exogenen Faktoren ab und kann von Remission über Rezidive bis hin zum chronischen, perpetuierenden Verlauf reichen (Möller, 2008; Tandon et al., 2009).

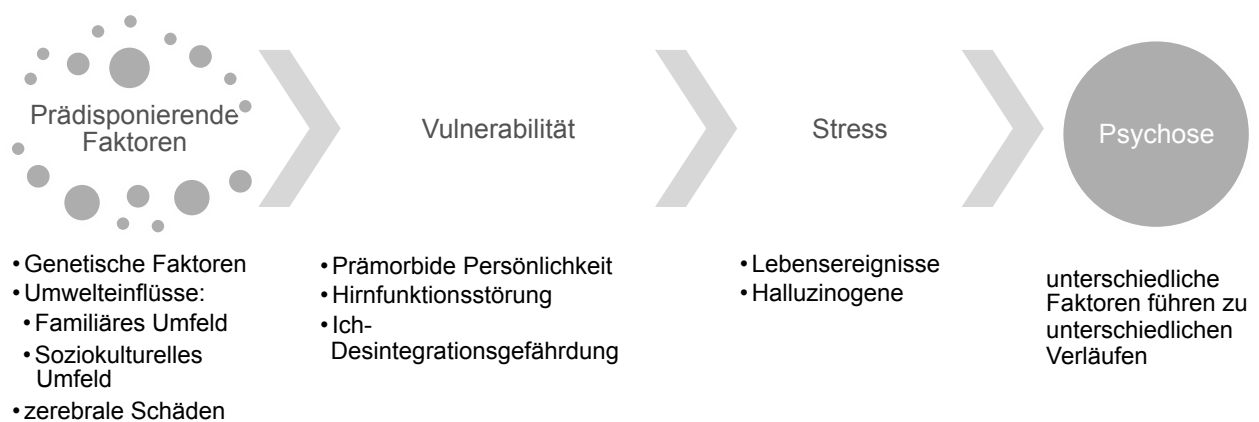


Abbildung 2.7: Modell der Ätiopathogenese nach Möller (2008) und Walker et al. (2004)

Ein wichtiger Risikofaktor scheint das Geschlecht zu sein. Männer haben ein 40% höheres Risiko zu erkranken (Aleman et al., 2003) und erkranken durchschnittlich fünf Jahre früher als Frauen.

Es gibt viele Umwelteinflüsse, die mit der Entstehung von Schizophrenie in Verbindung gebracht werden. Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen scheinen einen Einfluss auf das Risiko zu nehmen (Cannon et al., 2002; Matheson et al., 2011). Zuvor kann jedoch schon hohes Alter des Vaters bei der Konzeption eine Erhöhung des Risikos für Schizophrenie bewirken (Byrne et al., 2003; Malaspina et al., 2001; Matheson et al., 2011; Torrey et al., 2009). In frühen Stadien der Schwangerschaft spielen Mangelernährung im ersten und zweiten Trimenon (St Clair et al., 2005; Susser et al., 1996) und emotionaler Stress im ersten Trimenon (Khashan et al., 2008; van Os et al., 1998) der Mutter eine Rolle. Außerdem werden

fetale Hypoxie (Byrne et al., 2007; Cannon et al., 2000; Zornberg et al., 2000), und Rhesusinkompatibilität (Hollister et al., 1996; Insel et al., 2005; Kraft et al., 2004) mit der Risikoerhöhung in Verbindung gebracht. Infektionen, vor allem Influenza, (Arias et al., 2012; Brown et al., 2010; Meyer et al., 2007) scheinen sich ebenso auszuwirken, wobei diese Ergebnisse nicht immer repliziert werden konnten (Selten et al., 2010). Nicht genau herausgestellt werden konnte bisher, ob der Einfluss von der eigentlichen Infektion ausgeht, oder durch die Immunreaktion der Mutter oder des Fötus hervorgerufen wird (Ashdown et al., 2005; Gilmore et al., 1997). Auch erhöhte Homocysteinwerte, die durch Folsäuremangel entstehen können (Brown et al., 2007), sowie Exposition mit Blei (Opler et al., 2004) werden als möglich Faktoren diskutiert.

Auch die Geburt scheint eine Rolle zu spielen. Kinder, die im Winter oder frühen Frühling geboren werden weisen ein erhöhtes Risiko auf (Bradbury et al., 1985; Davies et al., 2003; Torrey et al., 1997). Dieser Effekt wird durch schwerere Winter verstärkt und ist damit auch vom Geburtsort abhängig.

In der frühen Kindheit werden Trauma (Morgan et al., 2007a; Read et al., 2005), Kopfverletzungen (David et al., 2005; Wilcox et al., 1987) und Versterben, oder Entzug der Eltern (Morgan et al., 2007b) angeführt. Auch Infektionen, die die Gehirnentwicklung stören, könnten einen Einfluss haben (Dalman et al., 2008; Khandaker et al., 2012).

Weiterhin bewirken Urbanizität (Aufwachsen und Leben in der Stadt) (Kirkbride et al., 2006; Marcelis et al., 1998; March et al., 2008; Mortensen et al., 1999) und Migration (Cantor-Graae et al., 2005) eine Risikosteigerung. Wobei Immigranten mit anderer Hautfarbe wiederum ein erhöhtes Risiko aufweisen (Bresnahan et al., 2007).

Im Jugendalter wird vorwiegend Drogenkonsum, besonders Cannabis, (Arseneault et al., 2002; Matheson et al., 2011; Moore et al., 2007; Semple et al., 2005) als Einflussfaktor diskutiert. Es ist hierbei nicht endgültig geklärt, ob es sich dabei um einen ätiologische Faktor der Erkrankung handelt, oder ob der Konsum nur einen Auslöser darstellt, nach dem schon vulnerable Personen Schizophrenie entwickeln

(Barnes et al., 2006; Degenhardt et al., 2006; Myles et al., 2012). Als weiterer möglicher Auslöser wird Stress durch bestimmte Lebensereignisse angeführt (Docherty et al., 2009; Norman et al., 1993; Salleh, 2008).

Es wird vermutet, dass zumindest einige dieser Umweltfaktoren über epigenetische Veränderungen auf die Genexpression und somit auf den Verlauf und das Auftreten von Schizophrenie einwirken (Bale et al., 2010; Maric et al., 2012; Mill et al., 2008). Jeder einzelne Umweltfaktor hat nur einen geringen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko hat und vor allem das Zusammenspiel der Faktoren untereinander scheint wichtig (Caspi et al., 2006).

2.2.1.3.1 Neuroanatomische Veränderungen

Untersuchungen haben gezeigt, dass sich neuroanatomische Besonderheiten und Veränderungen bei Schizophrenieerkrankten finden. Es ist nicht zufriedenstellend geklärt ob hier eine Entwicklungsstörung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder degenerative Prozesse zugrunde liegen, oder ob beide Ansätze zusammen auftreten (Haijma et al., 2012; Olabi et al., 2011; Woods, 1998). Besonders herausgestellt werden konnte die Abnahme des Volumens der grauen Substanz, sowie die Vergrößerung der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels (Haijma et al., 2012; Wright et al., 2000). Die Abnahme der grauen Substanz findet vor allem im linken medialen Frontalgyrus, linken anterioren Gyrus cinguli, linker und rechter Insula und im Thalamus statt. Die Regionen mit den stärksten Variationen sind auf Schnittbildern eines Gehirns auf Abbildung 2.8 markiert (Shepherd et al., 2012).

Außerdem scheint bei schizophrenen Patienten eine Veränderung der Konnektivität und Integrität der weißen Substanz vermehrt aufzutreten (Schmitt et al., 2011; Segal et al., 2007). Dieser neuronalen Verbindungsanomalie scheinen eine verminderte Anzahl von Oligodendrozyten und Störungen der Myelinisierung zugrunde zu liegen (Byne et al., 2006; Haroutunian et al., 2007; Hof et al., 2003).

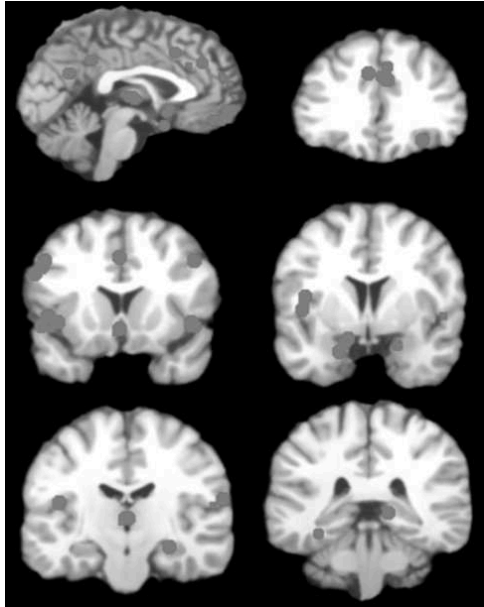


Abbildung 2.8: Verteilung der Loci mit vermindertem Volumen der grauen Substanz bei chronischer Schizophrenie (Shepherd et al., 2012)

2.2.1.3.2 Hypothesen der Neurotransmitter

Es bestehen verschiedene Hypothesen zu Verbindungen von Neurotransmittern mit Schizophrenie. Die Dopaminhypothese besteht bisher am längsten. Anfangs wurde eine Hyperaktivität der Dopamintransmission angenommen. Dies basierte auf dem Zusammenhang von Neuroleptika mit der Dopamin-D₂-Rezeptor-Blockade (Ross et al., 2006) und dem Auslösen von schizophrenieartigen Symptomen durch Dopaminagonisten (Laruelle et al., 1996; Lieberman et al., 1987). Genetische Studien konnten dies nun über Suszeptibilität des DRD2-Gens weiter untermauern (PGC et al., 2014). Heute wird angenommen, dass es sich um ein Ungleichgewicht zwischen Cortex und Subcortex handelt (Abi-Dargham et al., 2003), wobei die subcorticalen mesolimbischen Dopaminprojektionen hyperaktiv (Abi-Dargham et al., 2003; Howes et al., 2012) und die mesocorticalen Dopaminprojektionen zum präfrontalen Cortex hypoaktiv sind (Remington et al., 2011). Dabei scheinen die subcorticalen Projektionen für Positivsymptomatik (Laruelle et al., 1999; Miyake et al., 2011) und die Projektionen zum präfrontalen Cortex für die Negativsymptomatik verantwortlich zu sein (Davis et al., 1991; Remington et al., 2011).

Die Glutamathypothese postuliert eine Abnahme der Aktivität von NDMA-Rezeptoren (Javitt, 2010; Olney et al., 1999). Diese liegen unter anderem auf GABAergen Interneuronen, welche die Glutamatfreisetzung über negative Rückkopplung inhibieren. Bei einer Hypoaktivität kommt es zu hohen Glutamatkonzentrationen (Moghaddam et al., 2012). Hierbei sind sowohl corticale als auch subcortical Bereiche betroffen, weshalb auch sensorische Funktionen betroffen sind (Javitt, 2009). Antagonisten der NMDA-Rezeptoren wirken psychotomimetisch, bewirken also Schizophrenie ähnliche Symptome (Olney et al., 1991). Es wird außerdem diskutiert, dass über ein gestörtes glutamaterge System die Veränderung der mesolimbischen Dopaminkonzentration hervorgerufen werden könnte (Schwartz et al., 2012; Stahl, 2007). Allerdings wird auch das glutamaterge System im Hippocampus und Cortex von Dopamin moduliert. Es ist also schwierig zu statieren, welches der beiden Systeme die Grundlage bildet, auf die das andere System reagiert (Stone et al., 2007).

Da auch Agonisten der Serotonin-Rezeptoren wie LSD schizophrenieartige Symptome auslösen und einige Neuroleptika an diesen Rezeptoren wirken, wird angenommen, dass auch das serotonerge System einen Einfluss auf die Entwicklung von Schizophrenie hat (Geyer et al., 2008; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2005; Shaw et al., 1956).

2.2.2 Schizophrenie und Genetik

Schizophrenie gilt nicht nur als multifaktoriell bedingt, sondern auch als polygenetisch beeinflusst (Lichtermann et al., 2000; Risch et al., 1990). Die Untersuchungen der Vererbung erstrecken sich über die letzten Jahrzehnte und reichen von anfänglichen Zwillings- und Familienstudien bis zu GWAS (*genome wide association studies*) und CNV-Untersuchungen (*copy number variation*).

Mit Hilfe von Familienstudien konnte bestätigt werden, dass das Risiko an Schizophrenie zu erkranken steigt, wenn Verwandte erkrankt sind. Die Wahrscheinlichkeit zu erkranken ist dabei umso höher, je näher der Verwandtschaftsgrad ist (Gottesman, 1991; Kendler et al., 1993). Über

Einleitung

Zwillingsstudien konnte herausgefunden werden, dass die Heritabilität der Erkrankung um 80% zu liegen scheint (Cardno et al., 2000; Sullivan et al., 2003). Dazu wurden die Konkordanzraten von mono- und dizygoten Zwillingen verglichen. Um Umweltfaktoren aus diesen Ergebnissen auszuschließen wurden Adoptionsstudien durchgeführt, welche weiter auf eine hohe genetische Komponente hinzeigten (Ingraham et al., 2000).

Zu Beginn der molekulargenetischen Untersuchungen wurden Kopplungs- und Assoziationsstudien durchgeführt. In Kopplungsstudien werden erkrankte Individuen innerhalb von Familien auf chromosomale Gemeinsamkeiten hin untersucht, die sie von gesunden Verwandten unterscheiden (Tandon et al., 2008). In Meta-Analysen der unternommenen Kopplungsstudien wurde für die Chromosomen 8p, 13q, 22q (Badner et al., 2002), 2q (Ng et al., 2008) und für die Genomabschnitte 2p12-q22.1 (Lewis et al., 2003), eine signifikante genomweite Kopplung gefunden. Tang et al. (2011) untersuchten ebenfalls Kopplungsanalysen. Es wurden zwei unterschiedliche statistische Methoden genutzt (*Multiple-Scan Probability* (MSP), *Genome Scan Meta-Analysis* (GSMA)) deren Ergebnisse dann verglichen wurden. Es konnten hierbei nach allen statistischen Korrekturen keine signifikanten Übereinstimmungen der Studien gefunden werden. Nach der GSMA wurden die Genabschnitte 6q25.3-qter, 6q23.2-q25.3, 3q12.3-q22.1 und 3p14.1-q12.3 als nominell signifikant befunden, was allerdings nach der Bonferroni Korrektur nicht mehr gezeigt werden konnte. Es wird allerdings betont, dass jeweils zwei der Loci benachbart liegen, was falsch positive Befunde unwahrscheinlicher macht. Die Region 6q23.2-q25.3 überlappt außerdem mit dem tendenziell signifikanten MSP-Fenster 6q22.31- q24.3, die Region 6q23.2-q24.3 könnte also zumindest eine Variante, die mit Schizophrenie in Verbindung steht, beinhalten (Tang et al., 2011).

In Assoziationsstudien werden Kandidatengene, die als eventuell relevant für eine Erkrankung gelten, untersucht. Dabei werden Patientengruppen mit Gruppen gesunder Kontrollprobanden verglichen. Das Verfahren detektiert Unterschiede sensitiver als Kopplungsanalysen, untersucht jedoch nur die zuvor ausgewählten Gene. Die durch Assoziationsstudien gefundenen Ergebnisse ließen sich oft nicht replizieren und wiesen nur geringe Effektgrößen auf (Vereczkei et al., 2011). Seit den

ersten genomweiten Analysen 2009 (ISC, 2009; Stefansson et al., 2009) wurden mithilfe von GWAS bei zunehmender Stichprobengröße immer mehr assoziierte Loci identifiziert (Hamshere et al., 2012; Ripke et al., 2011). 2014 konnte das Psychiatry Genomics Consortium nun 108 Loci bestätigen. Gene, die innerhalb dieser Loci liegen beeinflussen unter anderem den dopaminerge (DRD2) und glutamaterge (GRM3, GrIN2A, GRIA1, SRR, CLCN3) Transmission, neuronale Kalziumkanalwege (CACNA1I, CACNA1C, CACNB2, RIMS1), Synapsenfunktion und -plastizität (KCTD13, NLGN4X, IGSF9B, CNTN4, MEF2C, PTN, CNKSR2, PAK6, SNAP91), Ionenkanäle (KCNB1, HCN1, CHRNA3, CHRNA5, CHRNA4), neuronale Entwicklung (FXR1, SATB2) und Immunität (MHC) (PGC et al., 2014). Auch bei den GWAS konnten nicht immer alle Ergebnisse repliziert werden. Darüber hinaus werden immer wieder viele verschiedene SNPs gefunden, was wiederum auf die Heterogenität der Schizophrenie und ihrer Vererbung hindeutet.

SNPs tragen in bestimmten Fällen und Kombinationen zur Suszeptibilität bei. Im Gegensatz dazu stehen die seltenen Varianten, wie CNV. CNVs sind Strukturvarianten der DNA, deren Größe von einigen Kilobasen bis zu mehreren Megabasen reicht und bei denen es sich beispielsweise um Deletionen, Duplikationen oder Inversionen handeln kann (Girard et al., 2012). Zwar konnten weniger CNVs in Zusammenhang mit Schizophrenie identifiziert werden, jedoch übertragen diese ein größeres Risiko an Schizophrenie zu erkranken als die häufigen Varianten (Vassos et al., 2010). Dabei werden vererbte CNVs und *de novo* CNVs unterschieden (Girard et al., 2012). Es wird angenommen, dass Patienten mit Schizophrenie mehr CNVs (Walsh et al., 2008) im Speziellen auch mehr *de novo* CNVs (Xu et al., 2008) tragen als Gesunde. Es wurde außerdem statiert, dass die CNV-Last, also die Anzahl der CNVs pro Individuum in Kombination mit der Anzahl der Gene mit CNVs, bei schizophrenen Patienten erhöht ist (ISC et al., 2008). Als CNV Loci mit erhöhtem Risiko für Schizophrenie gelten 1q21.1 (ISC et al., 2008; Kirov et al., 2012; Levinson et al., 2011; Stefansson et al., 2008), das Neurexin Gen 2p16.3 (Ikeda et al., 2010; ISC et al., 2008; Rujescu et al., 2009), 3q29 (Kirov et al., 2012; Levinson et al., 2011; Mulle et al., 2010; Rujescu et al., 2009), das VIPR2 Gen 7q36.3 (Levinson et al., 2011; Vacic et al., 2011), 15q11.2 (Kirov et al., 2009; Kirov et al., 2012; Stefansson et al., 2008), 15q13.3 (Ikeda et al., 2010; ISC et al., 2008;

Levinson et al., 2011; Stefansson et al., 2008), 16p11.2 (Kirov et al., 2012; Levinson et al., 2011; McCarthy et al., 2009), 16p13.1 (Ikeda et al., 2010; Ingason et al., 2011) und 22q11.2, welcher für das velo-fazio cardiales Syndrom verantwortlich ist (ISC et al., 2008; Karayiorgou et al., 2010; Levinson et al., 2011).

Diese Zusammenfassung der molekulargenetischen Ergebnisse macht deutlich, wie heterogen die Schizophrenie vererbt wird.

2.3 Kognitive Defizite bei Schizophrenie

Schon der alte Name für Schizophrenie *Dementia Praecox*, der von Kraepelin geprägt wurde, weist auf ein frühes Defizit der geistigen Funktionen hin (Kraepelin, 1919). Immer häufiger wird angegeben, dass neurokognitive Beeinträchtigungen mit zu den grundlegenden Symptomen von Schizophrenie gehören (Keefe et al., 2012). Es wird angenommen, dass zwischen 45% (Bryson et al., 1993) und 73% (Palmer et al., 1997) der schizophrenen Patienten in neuropsychologischen Untersuchungen als beeinträchtigt eingestuft werden. Dabei ist zu beachten, dass 98% der Erkrankten im Vergleich mit ihren prämorbid Fähigkeiten schlechter abschneiden (Keefe et al., 2005). Auch bei Vergleichen von monozygoten Zwillingen, stellte sich heraus, dass die betroffenen Zwillinge in den meisten Tests schlechtere Ergebnisse erzielten, als ihre gesunden Geschwister (Goldberg et al., 1990).

Es gibt Hinweise darauf, dass schon im prodromalen Krankheitsstadium der Schizophrenie kognitive Einschränkungen auftreten (Bartók et al., 2005; Hawkins et al., 2004; Pflueger et al., 2007). Es wird jedoch angenommen, dass die kognitiven Symptome in der prodromalen Phase weniger stark ausgeprägt sind als in der Phase der ersten psychotischen Episode (Eastvold et al., 2007; Joyce et al., 2005). Eine Verschlechterung der Kognition im späteren Verlauf einer chronischen Schizophrenie konnte in Longitudinalstudien aber kaum festgestellt werden (Bozikas et al., 2011; Lewandowski et al., 2011; Szoke et al., 2008). Auch bei Remission der Symptome sind die kognitiven Einschränkungen unabhängig und bleiben teilweise bestehen (Braw et al., 2012; Irani et al., 2011).

Einleitung

Es wird statiert, dass es sich bei den kognitiven Einschränkungen schizophrener Patienten um eine Abnahme der generellen intellektuellen Fähigkeiten handelt (Dickinson et al., 2008; Lencz et al., 2006; Reichenberg, 2010). Es zeigen sich bei genauerer Betrachtung Defizite in verschiedenen Subgruppen der Kognition (vgl. Abbildung 2.9). Aufmerksamkeit und Vigilanz (Fioravanti et al., 2005; Green et al., 2000), sowie Verarbeitungsgeschwindigkeit (Dickinson et al., 2007; Knowles et al., 2010) scheinen eingeschränkt. Auch das Gedächtnis ist beeinträchtigt. Dabei sind eher deklaratives (episodisch und semantisch) als nicht-deklaratives und eher verbales als nicht-verbales Gedächtnis betroffen (Aleman et al., 1999; Cirillo et al., 2003; Ranganath et al., 2008). Wichtig scheint vor allem die Minderung des Arbeitsgedächtnisses (Aleman et al., 1999; Forbes et al., 2009; Lee et al., 2005). Exekutivfunktionen, wie Abstraktion, Planung, Problemlösen und mentale Flexibilität sind ebenfalls reduziert (Freedman et al., 2011; Johnson-Selfridge et al., 2001). Darüber hinaus wird eine Abnahme der sozialen Kognition beobachtet (Sprong et al., 2007; van Hooren et al., 2008).

Genetische Veranlagung zeigt einen großen Einfluss auf die kognitiven Einschränkungen (Gur et al., 2007) und hängt deshalb nicht nur von der Erkrankung an sich ab (Toulopoulou et al., 2010). Es wird außerdem diskutiert, ob die Länge der Zeit in der die Psychose unbehandelt war, für die Höhe der Einschränkung relevant ist (Amminger et al., 2002; Lappin et al., 2007) oder nicht (Ho et al., 2003; Rund et al., 2004). Es ist deshalb wichtig den kognitiven Abbau von Schizophreniepatienten zu beobachten, weil die funktionellen Fähigkeiten wie Arbeits- und Schulfähigkeit, soziale Fähigkeiten und Wohnsituation von Kognition abhängig sind (Pandina et al., 2013; Shamsi et al., 2011).

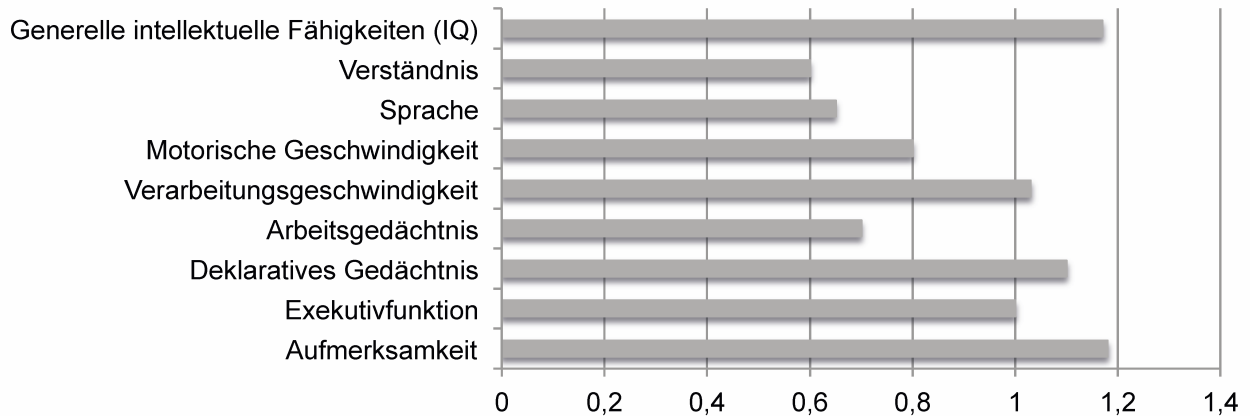


Abbildung 2.9: Neuropsychologisches Profil von schizophrenen Patienten nach Reichenberg (2010). 0.5-0.8 = moderat beeinträchtigt. ab 0.8 = stark beeinträchtigt.

2.4 Das PTPRZ1 Gen

2.4.1 Aufbau und Funktion

PTPRZ1 steht für Protein Tyrosin Phosphatase, Rezeptor Typ, Z Polypeptid 1 und ist unter anderem auch unter dem Namen RPTP β oder Phosphacan bekannt. Das Gen liegt auf dem Chromosom 7q31.3 und codiert für ein Mitglied der Rezeptor Protein Tyrosin Phosphatase-Familie (PTP). PTPs sind gemeinsam mit den Protein Tyrosin Kinasen für Regulation von vielen verschiedenen Prozessen verantwortlich. Dabei beeinflussen PTPs durch Dephosphorylierung die Phosphotyrosinlevel und somit die Aktivierung von Signaltransduktionswegen (NCBI, 2013b). Rezeptor ähnliche PTPs werden in acht Untergruppen aufgeteilt, wobei PTPRZ1 in die R5 Familie fällt (Tonks, 2006). Durch alternatives Spleißen können drei Isoformen entstehen, die zwei transmembranen Formen PTPRZ-A, PTPRZ-B und das sekretorische PTPRZ-S, welche als Proteoglykane ausschließlich im ZNS exprimiert werden (Levy et al., 1993; Nishiwaki et al., 1998). Im peripheren Gewebe finden sich geringere Mengen von nicht-proteoglykanem PTPRZ-B in Mucosazellen des Magens (Fujikawa et al., 2003). Neben zwei PTP-Domänen, von denen wahrscheinlich nur eine katalytisch aktiv ist (Krueger et al., 1992), enthält PTPRZ1 auch noch eine α -CARP (*Carbonic anhydrase alpha related protein*) wahrscheinlich verantwortlich für Zell-Adhäsion, und eine Fibronektin 3-Domäne (NCBI, 2013b).

Einleitung

Funktionell ist PTPRZ1 an der Regulation des Aktincytoskeletts beteiligt, das in der Zelle die Grundlage für Stabilität sowie für Zellmotilität bildet. Eine Vielzahl von Studien beschreibt die Interaktion von PTRZ1 mit Regulatoren des Aktincytoskeletts. Dies ist in diesem Zusammenhang entscheidend, da aktin-abhängige morphologische Veränderung der dendritischen Plastizität auf molekularer Ebene mit Schizophrenie in Verbindung gebracht wurden (Lamprecht et al., 2004). PTPRZ dephosphoryliert unter anderem p190RhoGAP (*p190Rho-GTPase activating Protein*), ErbB4, MAGI1 und 2 (*Membrane Associated Guanylate Kinase*), GIT1 (*G Protein-Coupled Receptor Kinase Interacting ArfGAP 1*), β -Catenin (verantwortlich für Zelladhäsion und Gentranskription) und HGFR (*Hepatocyte Growth Factor Receptor*) (Fujikawa et al., 2011; Kawachi et al., 2001; Meng et al., 2000; Xu et al., 2011).

Für direkte Substraterkennung wurde die Konsensus-Sequenz E/D-E/D-E/D-X-I/V-pY-X identifiziert, wobei mindestens zwei Säurereste an dem zu dephosphorylierenden Tyrosin nötig sind. P190RhoGAP, GIT1, HGFR und die MAGI1 Tyr-373 Lokalisation werden dadurch spezifisch an die katalytische PTP-Domäne gebunden, wodurch es zu einer hochselektiven Dephosphorylierung kommt. MAGI1 weist an seiner weiteren Dephosphorylierungslokalisation (Tyr-858) weniger als zwei Säurereste auf, weshalb das Substrat durch seine PDZ-Domäne intrazellulär in der Nähe von PTP gebunden wird und dann dephosphoryliert werden kann (Fujikawa et al., 2011; Xu et al., 2011). β -Catenin bindet über eine weitere PDZ-Domäne an MAGI1 (Dobrosotskaya et al., 2000), wodurch sich seine Dephosphorylierung erklären lassen könnte.

Die Funktion von PTPRZ kann über die Bindung von Pleiotrophin (=PTN) reguliert werden. PTN ist ein Zytokin das an der Regulation von Zellwachstum und Differenzierung beteiligt ist und extrazellulär an PTPRZ bindet. PTN ist ein negativer Regulator von PTPRZ, der durch Dimerisierung das katalytische Zentrum von PTPRZ inaktiviert und somit die katalytische Aktivität blockiert (Meng et al., 2000).

Ein Substrat ist ErbB4, welches über die gemeinsame Bindung mit PTPRZ an PDZ-Domänen des PSD95 (*postsynaptic density protein*) dephosphoryliert wird. ErbB4 ist

eine Tyrosinkinase, die zu den Neuregulinrezeptoren gehört und über Aktivierung des PI3K Signalwegs die Reorganisation des Zytoskeletts induzieren kann (Fujikawa et al., 2007). MAGI sind membranständige Gerüstproteine, welche mit unterschiedlichen Molekülen interagieren. Für MAGI2 wurde gezeigt, dass es nach NMDA (N-methyl-d-aspartate) Rezeptor Aktivierung an inhibitorischen und exhibitorischen Synapsen an der Aktivierung von RhoA, ein Regulator des Aktincytoskeletts, und dadurch an der Regulation von Dendriten-Morphologie beteiligt ist (Iida et al., 2007). P190RhoGAP und GIT1 sind mitverantwortlich für Zellmigration und –Adhäsion in eukaryonten Zellen. Nur phosphoryliertes p190RhoGAP bindet an p120RasGAP, löst sich RhoGAP durch Verdrängung oder Dephosphorylierung von RasGAP wirkt es suppressiv auf RhoA-Aktivität und fördert somit auf Zellablösung und –Migration (Tsubouchi et al., 2002). GIT1 bewirkt hingegen über eine Komplexbildung von PAK (p21 activated kinase) mit PIX (PAK-interacting exchange factor) und Interaktion mit Paxillin eine Veränderung der fokalen Adhäsion (Schmalzigaug et al., 2007), was wiederum Zellmigration und –Ausbreitung beeinflussen könnte (van Nieuw Amerongen et al., 2004). Die Assoziation von β -Catenin mit E-Cadherin, welche Zell-Zell- und Zell-Matrix-Adhäsion beeinflusst, korreliert invers mit der Phosphorylierung von β -Catenin (Balsamo et al., 1996). Die Dephosphorylierung der Tyrosin 1356-Region von HGFR verhindert die Bindung vieler Effektormoleküle, wie Gab1, Grb2, PI3K, Phospholipase C- γ , SHP2, und Cbl Proto-Onkogen, was zu einer Abnahme der Signaltransduktion für Zell-Motilität und Morphogenese führt (Furge et al., 2000; Ponzetto et al., 1994). Aus diesen Signalwegen ergeben sich mehrere Prozesse, an denen PTPRZ beteiligt scheint.

Eine wichtige Aufgabe scheint das Gen bei einigen Tumoren zu übernehmen. In vielen Tumoren finden sich hypoxische Areale (Michieli, 2009). In diesem Gewebe finden Prozesse statt, die sich auch auf PTPRZ auswirken. HIF-2 (*Hypoxia-inducible Factor 2*) bindet gemeinsam mit ELK1 (ein E26 transformationsspezifischer Ets-Faktor) an die Promoterregion von PTPRZ und führt damit zu einer vermehrten Genexpression (Wang et al., 2010). Stickstoffmonoxid (NO) wirkt über eine Erhöhung des PTN-Spiegels auf PTPRZ ein, wodurch Endothelial- und Prostata-Tumorzellen zur Migration angeregt werden (Polytarchou et al., 2009). Außerdem scheint PTPRZ auf die Epithelial-Mesenchymale Transition einzuwirken, was die Migration von

Einleitung

malignen Zellen allgemein erleichtert (Perez-Pinera et al., 2006). In Oligodendrogliomen (Hagerstrand et al., 2008), Glioblastomen (Lu et al., 2005; Muller et al., 2003), Magen- (Wu et al., 2006) und Mamma-Karzinomen (Perez-Pinera et al., 2007) wurde eine erhöhte Expression von PTPRZ1 festgestellt.

Bei *Helicobacter Pylori* Infektionen kann das Cytotoxin VacA nur mit Hilfe von PTPRZ1 in die AZ-521 Zellen gelangen und über Vakuolisierung Schaden bewirken (Fujikawa et al., 2003; Nakayama et al., 2006).

Im ZNS wirkt PTPRZ auf die Hirnentwicklung (Levy et al., 1993; Milev et al., 1998). Während Entwicklung und Reparatur des Striatums wird unter anderen auch PTN und PTPRZ vermehrt exprimiert, wodurch Zellmigration und –Adhäsion beeinflusst werden (Marchionini et al., 2007). Während der astroglialen Zellregeneration kommt es direkt nach einer Hirn- oder Rückenmarksschädigung zunächst zu einem Abfall der PTPRZ-Konzentration, jedoch im Verlauf zur Zunahme der Expression im Bereich der astroglialen Narbe, was auf einen Zusammenhang mit Reparaturmechanismen hinweisen könnte (Buss et al., 2009). Auch werden die Entwicklung und Remyelinisierung von Oligodendrozyten durch Komplexbildung von PTPRZ mit Conectin beeinflusst. Dabei kommt es zur spezifischen Bindung an CNTN1 auf Oligodendrozytvorläuferzellen, was zu einer Abnahme der Proliferation führt und die Reifung der Zellen induziert (Faissner et al., 2006; Harroch et al., 2002; Lamprianou et al., 2011; McClain et al., 2012; Sim et al., 2006). Wichtig scheint PTPRZ auch im Zusammenhang mit Neuron-Glia-Interaktionen, wobei gliales PTPRZ über seine CA-Domäne neuronales Contactin bindet, wodurch es zu bidirektionalen Signalwirkungen kommt (Garwood et al., 2003; Revest et al., 1999; Sakurai et al., 1997; Thomaidou et al., 2001), dies scheint den Aufbau von neuronalen Netzwerken zu unterstützen (Bouyain et al., 2010).

Sowohl über seine Wirkung auf die MAGI (Buxbaum et al., 2008), als auch durch die Unterdrückung der PSD95-abhängigen Autoaktivierung von ErbB4 (Fujikawa et al., 2007) beeinflusst PTPRZ auch die NRG1-ERBB-Signalkaskade. Neuregulin 1 wirkt sich auf Hirnentwicklung (Li et al., 2006), neuronale – (Li et al., 2007; Woo et al.,

2007) und Synapsenplastizität (Corfas et al., 2004) und Oligodendrozytenmigration (Ortega et al., 2012) aus.

2.4.2 PTPRZ1 und Gedächtnis

Über die oben genannten Mechanismen lässt sich der Einfluss des PTPRZ1-Gens auf Kognition und Intelligenz erklären. Zunächst scheint PTPRZ wichtig für die Entwicklung und Regeneration des ZNS und seinen Bestandteilen zu sein sowie Aufgaben bei Neuron-Glia-Interaktionen zu übernehmen, was eine grundlegende Verbindung zwischen diesem Gen und Kognition nahelegt.

Die von PTPRZ beeinflussten Oligodendrozyten stehen im Moment in Diskussion Auswirkungen auf Kognition und Informationsverarbeitung zu haben (Fields et al., 2014). Dies könnte unter anderem durch schnellere Informationsweiterleitung durch die Myelinisierung bedingt sein (Nave, 2010).

RhoGAP inaktiviert RhoGTPase durch Stimulation der GTP-Hydrolyse, und wirkt somit auf die neuronale Morphogenese (Luo, 2000; Stankiewicz et al., 2014). Dieser Prozess wird über Dephosphorylierung von RhoGAP durch PTPRZ beeinflusst. Es konnte in Studien mit transgenen Mäusen gezeigt werden, dass eine Störung dieser Kaskade zu einer Beeinträchtigung der Hippocampus abhängigen Gedächtnisformation führt (Tamura et al., 2006).

Über seine Interaktion mit Pleiotrophin und Neuregulin1 wirkt PTPRZ auf die Langzeitpotenzierung (=LTP) und somit auf das Lernen. In einer Studie mit transgenen Mäusen konnte der Zusammenhang zwischen Langzeitpotenzierung und PTN herausgestellt werden und es wurde postuliert, dass dieser Zusammenhang über PTPRZ1 reguliert werden könnte (Pavlov et al., 2002). Auch die von PTPRZ mitbeeinflussten NRG1-Signalwege wurden mit der Langzeitpotenzierung in Verbindung gebracht (Duffy et al., 2010). Die LTP wird als ein Baustein des Lernens betrachtet (Malenka et al., 2004).

Einleitung

Die von PTPRZ1 direkt und indirekt über NRG1 beeinflusste synaptische Plastizität scheint ebenfalls Gedächtnisfunktionen zu beeinflussen (Martin et al., 2000).

2.4.3 PTPRZ1 und Schizophrenie

Der Einfluss von PTPRZ1 auf Schizophrenie konnte noch nicht endgültig geklärt werden. In einer Assoziationsstudie konnte ein Zusammenhang in der kaukasischen Bevölkerung gefunden werden, wobei 19 verschiedene SNPs bei 673 Patienten mit Schizophrenie und 716 gesunden Kontrollprobanden untersucht wurden (Buxbaum et al., 2008). Dieser ließ sich jedoch in einer japanischen Population bei dem Vergleich von 576 schizophrenen Patienten und 768 Kontrollen in Bezug auf 29 SNPs des PTPRZ1 Gens, wovon 9 der bei Buxbaum et al. (2008) untersuchten Polymorphismen verwendet wurden, nicht replizieren (Ito et al., 2008). Auch in einer weiteren kaukasischen Stichprobe mit 310 Patienten mit Schizophrenie und 880 Kontrollen innerhalb derer 771 SNPs auf 138 Genen genotypisiert wurden, von denen 17 auf PTPRZ1 lagen, konnte die von Buxbaum et al. (2008) postulierte Verbindung nicht reproduziert werden (Jungerius et al., 2008).

PTPRZ1 beeinflusst die Oligodendrozyten (Faissner et al., 2006; Harroch et al., 2002; Lamprianou et al., 2011; McClain et al., 2012; Ortega et al., 2012; Sim et al., 2006), welche von besonderem Interesse scheinen. Es konnte gezeigt werden, dass Genprodukte von Genen, die mit Oligodendrozyten assoziiert sind, in postmortem Untersuchungen von präfrontalen Cortices von schizophrenen Patienten vermehrt exprimiert wurden (Hakak et al., 2001; Tkachev et al., 2003). Außerdem weisen schizophrene Patienten im Vergleich zu Gesunden weniger Oligodendrozyten und auch Veränderungen der Verteilungsdichte von Oligodendrozyten auf (Byne et al., 2006; Hof et al., 2003; Segal et al., 2007). Dies führt dazu, dass Kohärenz und Konnektivität von Axontrakten abnehmen (Kubicki et al., 2007).

Ein weiterer Wirkmechanismus kann über den Zusammenhang von PTPRZ mit NRG1 über ErbB4 (Fujikawa et al., 2007) und MAGI (Buxbaum et al., 2008) vermutet werden. Neuregulin wird als Kandidatengen für Schizophrenie angesehen (Stefansson et al., 2002; Stefansson et al., 2004). Dabei werden fehlerhafte

Mechanismen bei der proteolytischen Prozessierung des Proteins als Ursache diskutiert und dem NRG1-ERBB-Signalweg eine besondere Bedeutung beigemessen (Barakat et al., 2010).

2.5 Fragestellung

Sowohl Intelligenz als auch Schizophrenie weisen in ihrer Ätiologie einen großen genetischen Anteil auf. Die Heritabilität der beiden Merkmale wurde schon vielfach untersucht, doch die genauen Risikofaktoren und Suszeptibilitätsgene sind immer noch nicht endgültig erklärt. Fall-Kontroll-Assoziationsstudien sind sehr sensitive Methoden, die auch kleine Unterschiede, wie im Fall der polygenetischen Vererbung von Schizophrenie und Intelligenz, zwischen den verschiedenen Gruppen detektieren können.

Das Gen PTPRZ1 könnte einen interessanten Faktor in diesen polygenetischen Modellen darstellen, da es sich stark auf die Entwicklung des zentralen Nervensystems, insbesondere der Oligodendrozyten und auch auf Reparaturmechanismen auswirkt. Der Zusammenhang mit Polymorphismen des Gens mit Schizophrenie sollte aufgrund der unklaren Studienlage weiter untersucht werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Zusammenhang zwischen den fünf Polymorphismen rs6466808, rs10278079, rs13241278, rs1147497 und rs1206381 des PTPRZ1-Gens mit Schizophrenie und kognitiven Fähigkeiten zu untersuchen. Dazu wurden Allel- und Genotypfrequenzen von an Schizophrenie Erkrankten Personen mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Außerdem wurde der HAWIE-R als Test der Intelligenz durchgeführt.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Im Rahmen einer Assoziationsstudie wurden die PTPRZ1-Polymorphismen rs6466808, rs10278079, rs13241278, rs1147497 und rs1206381 auf Zusammenhänge mit Kognition und Schizophrenie hin untersucht. Als Covariablen gingen Alter, Geschlecht und Schulbildung in die Studie ein. Für die Untersuchung der Assoziation der unterschiedlichen Genotypen mit kognitiven Fähigkeiten wurden neuropsychologische Tests, für die Assoziation mit Schizophrenie eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt.

3.2 Vorbedingung der Studiendurchführung

Die Durchführung der Studie der Arbeitsgruppe für Molekulare und Klinische Neurobiologie unter der Leitung von Professor Dr. Rujescu an der Psychiatrische Klinik der Universität München erfolgte mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission. Vor ihrer Teilnahme wurden alle Probanden über die Zielsetzung der Studie und die Anonymisierung der Daten und Blutproben aufgeklärt. Die Probanden erklärten sich freiwillig zur Teilnahme bereit und gaben vor Studiendurchführung eine Einverständniserklärung ab.

3.3 Studienteilnehmer

Die Gesamtstichprobe bestand aus 1796 Studienteilnehmern, die sich in 1295 gesunde Kontrollprobanden und 501 an Schizophrenie erkrankte Patienten aufteilten.

3.3.1 Kontrollgruppe

3.3.1.1 Rekrutierung

Die Gruppe der Kontrollprobanden stammte aus dem Großraum München. Über das Münchner Kreisverwaltungsreferat wurden zufällig potentielle Studienteilnehmer

ausgewählt und angeschrieben. In den Anschreiben wurden die Studienziele erläutert. Nach Rückmeldung der potentiellen Teilnehmer, wurde ein standardisiertes Telefonscreening durchgeführt, um die grundsätzliche Eignung der Probanden zu eruieren. Als Einschlusskriterien galten hierbei deutsche Abstammung (Eltern und Großeltern aus Deutschland) und keine Hinweise auf hirnorganische und neuropsychiatrische Erkrankungen der Probanden sowie ihrer Verwandten ersten, zweiten und dritten Grades. Hierbei handelte es sich beispielsweise um Abhängigkeiten (Alkohol, Medikamente, Drogen), affektive Störungen (Depressionen, manische Phasen), Psychosen, Suizidabsichten oder –versuche und andere psychische Probleme (Essstörungen, Zwänge, Ängste).

Waren diese Grundvoraussetzungen erfüllt, schloss sich eine schriftliche Anamnese an, in der die mündlich gemachten Angaben verifiziert und ergänzt wurden. Der Fragebogen beinhaltete einen biographischen Teil (Abstammung, Geburtskomplikationen, Schul-, Berufslaufbahn, Lebenszufriedenheit), einen Teil zur medizinischen Vorgeschichte (somatisch und psychiatrisch), sowie einen Teil zur Sozialanamnese und Krankengeschichte der Verwandten.

3.3.1.2 Klinisches Interview

Erfüllten die Interessenten weiterhin die Studienkriterien wurden sie zu einem Termin in die Klinik eingeladen. In diesem Rahmen wurden innerhalb eines Tages mehrere Testungen durchgeführt.

Alle Studienteilnehmer wurden einer orientierenden neurologischen Anamnese und Untersuchung unterzogen. Hierbei wurden Reflexe, Funktionen der Hirnnerven, Sensorik, Motorik und Koordination getestet.

Probanden über 60 Jahren wurden mithilfe des Mini Mental State Tests (MMST) auf kognitive Defizite aufgrund von Demenz hin untersucht. Hierbei werden in 30 Aufgaben zentrale kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit, Sprache, Sprachverständnis, zeitliche und räumliche Orientierung sowie Merk- und

Material und Methoden

Erinnerungsfähigkeit, aber auch Lesen, Schreiben, Rechnen und Zeichnen getestet (Folstein et al., 1975).

Mit jedem Studienteilnehmer wurden das SKID (Strukturiertes Klinisches Interview) I und II (Wittchen, 1997) zum Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen bearbeitet. SKID I exploriert hierbei eventuell vorhandene Psychopathologien der Achse I im DSM-IV. Es werden dazu affektive und psychotische Syndrome, Missbrauch und Abhängigkeiten von psychotropen Substanzen, Angst-, Ess- und somatoforme Störungen mithilfe eines halbstrukturierten Interviews erfasst. Persönlichkeitsstörungen der Achse II des DSM-IV werden über SKID II differenziert. Dabei werden selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzisstische, borderline und antisoziale Persönlichkeiten unterschieden. Des Weiteren wurden sogenannte *life events* (situative Auslöser) und dadurch hervorgerufene psychosoziale Beeinträchtigungen mit der Achse IV des DSM-IV erfasst. Achse V des DSM-IV beurteilt die globale Leistungsfähigkeit.

Um weiter auf die psychiatrischen Erkrankungen innerhalb der Familie (erst- bis drittgradig Verwandte) eingehen zu können, wurden die Probanden mithilfe des *Family History Assessment Module* (FHAM) (Rice et al., 1995) befragt.

Außerdem durchlief jeder Teilnehmer das strukturierte Interview des Leipziger Ereignis- und Belastungsinventars (LEBI), in dessen Rahmen kritische Lebensereignisse und dadurch entstandene individuelle Belastungen der Probanden untersucht wurden (Richter et al., 1996).

Nach Rücksprache mit psychiatrisch und psychologisch tätigen Kollegen konnten die Probanden in die Studie eingeschlossen werden, welche in den vorhergegangenen Tests folgende Ergebnisse erzielten: keine relevanten kognitiven Defizite (MMST), keine somatischen Erkrankungen oder Störungen der Achsen I oder II nach DSM-IV (SKID), negative psychiatrische Familienanamnese (FHAM), keine auffälligen Persönlichkeitsstrukturen (LEBI).

3.3.2 Patienten

Die Patientengruppe setzte sich aus Personen mit unterschiedlichen Formen von Schizophrenie (nach DSM-IV Kriterien) kaukasischer Herkunft zusammen. Der Kontakt zu den Patienten wurde über die ambulanten Abteilungen der Psychiatrischen Klinik der LMU München und Kooperationskliniken hergestellt.

Es erfolgte eine Anamneseerhebung bei der biographische Daten und die Krankengeschichte erfragt wurden. Patienten deren Erkrankung eine Sucht zugrunde lag, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Mit Hilfe des SKID I wurden Achse I Störungen untersucht und vor allem die Diagnose der Schizophrenie überprüft. Es wurde dadurch eine Klassifikation in desorganisierte, katatone, paranoide, undifferenzierte und residuale Schizophrenie sowie eine Einstufung des Schweregrades vorgenommen.

Zur weiteren Verifizierung der Diagnose Schizophrenie wurde das DSM-IV (First, 1994) herangezogen. Demnach müssen 2 der 5 charakteristischen Symptome (Wahn, Halluzination, desorganisierte Sprachweise, desorganisiertes oder katatones Verhalten, Negativ-Symptomatik) über mindestens einen Monat bestehen. Handelt es sich um Stimmenhören oder bizarre Wahnsymptome reicht ein Symptom aus. Ausgeschlossen werden müssen (schizo-)affektive Störungen, Substanzwirkungen und körperliche Erkrankungen.

Um die Schwere der Symptome einzuordnen wurde die *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) verwendet (Kay et al., 1987). 30 standardisierte Symptome werden hierbei je einer von drei Skalen (Positivskala, Negativskala und psychopathologische Globalskala) zugeordnet und in sieben Schweregrade eingeteilt.

Außerdem wurde das FHAM zur Komplettierung der Familienanamnese verwendet.

3.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R)

Zusätzlich zu den klinischen Interviews und Anamnesen wurde bei allen Kontrollprobanden und einem Teil der Patienten der Hamburg-Wechsler Intelligenztest (HAWIE-R) durchgeführt, um die kognitiven Fähigkeiten einschätzen zu können. Für die Testdurchführung und Auswertung wurde das Testmanual von Tewes verwendet (Tewes, 1994).

Der HAWIE-R besteht aus zwei Teilen, dem Verbalteil und dem Handlungsteil, die wiederum aus mehreren Untertests bestehen (siehe Tabelle 3.1). Die Aufgaben des verbalen Teils zielen auf sprachliche Intelligenz ab und stehen im Zusammenhang mit der Vorbildung der Probanden. Im Handlungsteil wird praktische Intelligenz im Zusammenhang mit Geschwindigkeit untersucht.

Tabelle 3.1: Untertests des HAWIE-R

Verbalteil	Handlungsteil
Allgemeines Wissen	Bilder ergänzen
Zahlennachsprechen	Bilder ordnen
Wortschatztest	Mosaik-Test
Rechnerisches Denken	Figuren legen
Allgemeines Verständnis	Zahlen-Symbol Test
Gemeinsamkeiten finden	

Es werden abwechselnd verbale und handlungsbezogene Subtests durchgeführt. Die Schwierigkeit der Fragen nimmt innerhalb der einzelnen Tests zu, nicht jedoch von Test zu Test. Nach einer bestimmten Anzahl von aufeinanderfolgenden Fehlern werden die meisten Tests abgebrochen und mit dem Nächstfolgenden fortgefahren.

3.4.1 Verbalteil

3.4.1.1 Allgemeines Wissen

Die Allgemeinbildung der Probanden wird im Test „Allgemeines Wissen“ mit 24 Fragen untersucht. Pro richtige Antwort wird ein Punkt vergeben.

Es handelt sich dabei um Fragen, die erworbenes Wissen abbilden und von Ausbildung und Kultur abhängig sind (Tulsky, 2003), wobei jedoch hochspezialisiertes und akademisches Wissen vermieden wird, um Kenntnisse zu untersuchen, zu denen jeder Zugang hat (Wechsler, 1939b). Um den wortschatzunabhängigen Wissensbereich zu testen, sind die Fragen in einfacher Sprache gehalten (Tewes, 1994).

3.4.1.2 Zahlen nachsprechen

Im darauffolgenden Subtest „Zahlen nachsprechen“ müssen Probanden Zahlenreihen von drei Zahlen bis zu neun Zahlen nachsprechen. Die ersten sieben Aufgaben erfordern das einfache Wiederholen der Reihen, während die folgenden sieben rückwärts nachgesprochen werden müssen. Dabei besteht jede der sieben Aufgaben aus zwei Zahlenreihen derselben Länge. Pro Zahlenreihe wird ein Punkt vergeben, es können also 28 Rohpunkte erreicht werden.

Der Test wird zur Untersuchung der Gedächtnisspanne verwendet, welche jedoch kaum mit der allgemeinen Intelligenz (dem g-Faktor) korreliert (Wechsler, 1939b). Schwache Leistungen bei diesem Test deuten vor allem auf spezielle Defekte, hirnorganische Störungen (Matarazzo et al., 1982) oder Aufmerksamkeitsdefizite (Tewes, 1994) hin. Zusätzlich überprüft das Rückwärtsnachsprechen das Arbeitsgedächtnis (Tulsky, 2003).

3.4.1.3 Wortschatz-Test

Der Proband wird im „Wortschatz-Test“ aufgefordert 38 Wörter aus einer Liste mit mehreren ähnlich aufgebauten Buchstabenkombinationen zu erkennen.

Verwendet wird dieser Test, da der Wortschatz eines Menschen nicht nur seine Ausbildung, sondern vor allem seine generelle Intelligenz abbildet (Matarazzo et al., 1982; Wechsler, 1939b). Die kristalline Fähigkeit, Wörter zu erkennen, ist vom Lebensalter unabhängig und scheint außerdem bei hirnorganischen Störungen wie Demenzen lang fortzubestehen (Larrabee et al., 1985).

3.4.1.4 Rechnerisches Denken

14 Rechenaufgaben müssen im Subtest „Rechnerisches Denken“ von den Probanden im Kopf gelöst werden. Dabei werden für die ersten richtig gelösten Aufgaben je ein Punkt für die letzten fünf je nach Schnelligkeit ein oder zwei Punkte vergeben, es können also 19 Rohpunkte erreicht werden.

In diesem Test werden sowohl verbale Fähigkeiten, als auch Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit untersucht (Tulsky et al., 2003). Der Test ist abhängig von Beruf und Bildung (Matarazzo et al., 1982), wobei die Aufgaben aus lebensnahen Bereichen stammen. Die benötigten Fähigkeiten sind dabei hoch genug um eine Differenzierung von durchschnittlichem und überdurchschnittlichem Niveau zu ermöglichen (Wechsler, 1939b).

3.4.1.5 Allgemeines Verständnis

Um das „allgemeine Verständnis“ zu testen, werden den Probanden als nächstes 13 Fragen aus unterschiedlichen Lebensbereichen gestellt. Es wird beispielsweise gefragt, warum verschieden Normen der Gesellschaft zu bestehen. Des Weiteren werden die Probanden aufgefordert, Sprichwörter zu erklären. Die maximal zu erreichende Rohpunktzahl beträgt 26 Punkte.

Durch Fragen wie diese werden konzeptuelles Verständnis (Strauss et al., 2006) und soziale Intelligenz durch Hinterfragen von Verhaltenskonventionen und Normen untersucht (Kaufman et al., 1999). Auch wird die Fähigkeit praktisch zu urteilen und aus Erfahrungen zu lernen getestet (Matarazzo et al., 1982; Wechsler, 1939b).

3.4.1.6 Gemeinsamkeiten finden

Hierauf werden die Probanden im Test „Gemeinsamkeiten finden“ aufgefordert die verbindende Eigenschaft von 16 Wortpaaren zu benennen. Pro Wortpaar können zwei Punkte (insgesamt 32 Rohpunkte) erreicht werden, abhängig von der Qualität der Aussage.

Wichtig ist, dass die Antworten qualitativ unterschieden werden können (Tewes, 1994). Der Test fordert Abstraktions- (Tulsky, 2003), Assoziationsvermögen (Furth et al., 1965) und logisches Denken und weist außerdem eine hohe Korrelation mit der allgemeinen Intelligenz auf (Wechsler, 1939b). Von hohem Stellenwert sind allgemeine sprachliche Fähigkeiten und Wortschatz (Furth et al., 1965).

3.4.2 Handlungsteil

3.4.2.1 Bilder ergänzen

Als erster Test des Handlungsteils muss der Proband auf 17 vorgelegten Bildern des „Bilder ergänzen“-Tests das fehlende, entscheidende Detail erkennen, wofür jeweils ein Punkt vergeben wird.

Für diesen Test sind visuelle Wahrnehmung (Tulsky, 2003) und die Fähigkeit Wesentliches von Unwesentlichem zu unterscheiden wichtig. Der Test differenziert vor allem in unteren Intelligenzniveaus (Wechsler, 1939b).

3.4.2.2 Bilderordnen

Das darauffolgende „Bilderordnen“ erfordert das Erfassen von Handlungsabläufen, die in Bilderserien dargestellt werden. Zehn ungeordnete Bilderfolgen sollen als sinnvolle Bildergeschichten angeordnet werden. Abhängig von der Reihenfolge der Bilder und der benötigten Zeit können maximal 56 Rohpunkte erreicht werden.

Diese visuelle Erfassung von komplexen Handlungsabläufen erfordert gute visuelle Wahrnehmung von Gesamtsituation und Details (Tewes, 1994), soziale Intelligenz (Matarazzo et al., 1982) und beinhaltet neben der gemessenen Handlungsintelligenz auch verbale Komponenten (Tulsky, 2003).

3.4.2.3 Mosaiktest

Anschließend müssen die Probanden im „Mosaiktest“ aus neun mehrfarbigen Würfeln nacheinander neun verschiedene, gezeichnete Muster nachgebauten. Abhängig von der Lösungszeit werden maximal 51 Rohpunkte vergeben.

Wichtige Eigenschaften für diesen Test sind analytische und synthetische Fähigkeiten sowie das Erkennen von Mustern, die Analyse der einzelnen Teile eines Ganzen (Wechsler, 1939b). Mit steigendem Alter schneiden Probanden in diesem Test schlechter ab (Joy et al., 2001; Kaufman et al., 2005). Außerdem detektiert der Test sensitiv Dysfunktionen des zentralen Nervensystems (Lezak, 1995).

3.4.2.4 Figuren legen

Für den folgenden Test „Figuren legen“ müssen nacheinander vier Puzzle innerhalb eines Zeitlimits zusammengebaut werden. Zeitabhängig können 41 Rohpunkte erreicht werden.

Es wird dadurch herausgefunden, wie gut optische Eindrücke unter Zeitdruck interpretiert und organisiert werden können (Sattler, 2001). Dabei ist es außerdem wichtig, die Beziehungen von Teilen zum Ganzen zu erkennen (Wechsler, 1939b) und eine gute visuell-motorische Koordination aufzuweisen (Kaufman et al., 2005).

3.4.2.5 Zahlen-Symbol-Test

Im „Zahlen-Symbol-Test“ müssen die Probanden möglichst vielen aufeinanderfolgenden Zahlen einer Zahlenreihe innerhalb von 90 Sekunden ein vorgegebenes Symbol zuordnen, wobei die Bewertung von der Anzahl der richtigen Zahl-Symbol Kombinationen abhängt (maximal 93 Rohpunkte).

Dazu nötig sind motorische Koordination, Kurzzeitgedächtnis, visuelle Wahrnehmung, Genauigkeit (Kaplan, 1995) und eine hohe Verarbeitungsgeschwindigkeit (Kaufman et al., 2005).

3.4.3 Auswertung

Zur Testauswertung müssen zunächst die für jeden Untertest ermittelten Rohpunkte in äquivalente Wertepunkte umgewandelt werden, um die Tests untereinander vergleichbar zu machen. Die Wertepunkte verteilen sich um einen Mittelwert von zehn Punkten mit einer Standardabweichung von 3 Punkten, wobei zehn Punkte die durchschnittliche Leistung bedeuten.

Zwei Arten von Wertepunkten können ermittelt werden. Wertepunkte A werden für die Bestimmung des Intelligenzquotienten (IQ) verwendet und ermitteln sich aus den Abweichungswerten der Erwartungswerte der Altersgruppe 20-34 Jahre. Wertepunkte B dienen zur weiteren Interpretation der Testergebnisse über Vergleiche mit anderen Referenzgruppen, beispielsweise Abweichungen von Schulbildung und Altersnormen.

Aus den Wertepunkten A können mit Hilfe von Alterstabellen die verschiedenen Intelligenzquotienten (Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ) ermittelt werden. Dazu werden die Wertepunkte der jeweiligen Untertests zusammengerechnet und mit Hilfe standardisierter, altersgruppenspezifischer Tabellen in äquivalente IQ-Werte übertragen. Der Mittelpunkt der Werte liegt bei 100 Punkten mit einer Standardabweichung von 15 Punkten. Weichen Handlungs- und Verbal-IQ voneinander ab, ist dies ein Zeichen für eher praktische oder verbal-theoretische Talente. Bei niedrigem Gesamt-IQ ist wichtig, dass eventuelle Behinderungen durch Krankheit oder Verletzungen, sowie Hintergründe und Einflüsse des Milieus eines Probanden nicht außer Acht gelassen werden (Tewes, 1994).

Wie jeder Test kann auch der HAWIE-R kritisch betrachtet werden. Unter anderem muss dabei beachtet werden, dass die Interviewer durch die Beeinflussung der Bewertung die Testergebnisse verfälschen können (Ryan et al., 1983; Slate et al., 1993). Außerdem werden weder Denkprozesse noch die kreative Komponente der Intelligenz abgebildet (Guthke et al., 1997).

3.5 Laborverfahren

Für die DNA-Gewinnung wurde den Studienteilnehmern venöses Blut abgenommen. Hierzu wurden Monovetten mit EDTA-Zusatz verwendet, um die Gerinnung des Blutes zu vermeiden. Die Proben wurden durch Kodierung anonymisiert und bei -80°C gelagert. Nach dem Protokoll des QiaAMP DNA Blood Maxi Kits von Qiagen erfolgte die DNA-Extraktion aus 5-10 ml Blut (vgl. Abbildung 3.1).

3.5.1 DNA-Extraktion

Tabelle 3.2: Materialien zur DNA-Extraktion (Qiagen)

Material	Menge
QIAamp Maxi Spin Röhrchen	1 Stück
Sammelröhrchen	2 Stück
Puffer AL	12 ml
Guanidin HCL Puffer AW 1	5 ml
Ethanolhaltiger Puffer AW 2	5 ml
Puffer AE (Trispuffer)	1 ml
QIAGEN Protease	500 µl
Ethanol 96-100%	10 ml

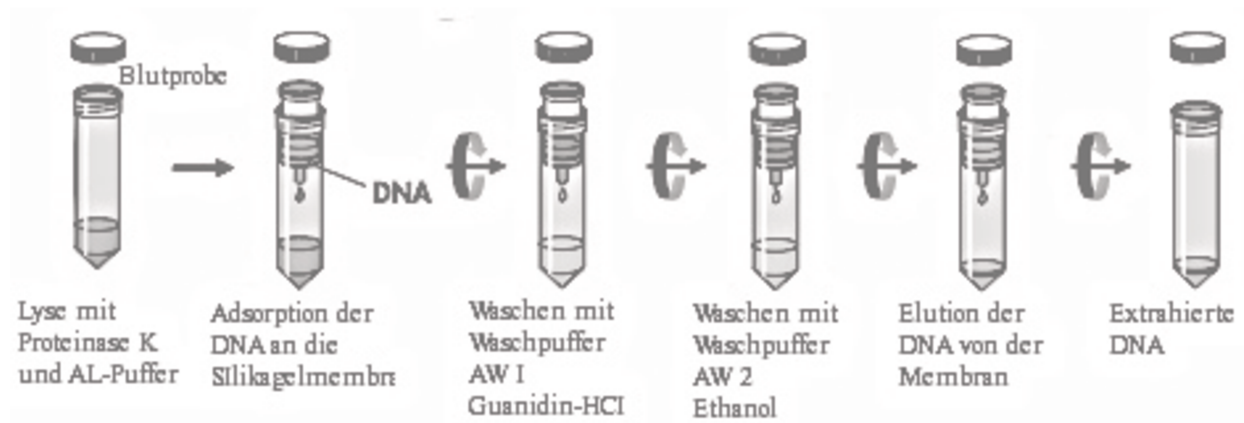


Abbildung 3.1: DNA-Extraktion nach QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbook (Qiagen, 2005)

3.5.1.1 Zelllyse

Die Blutproben wurden aufgetaut und je 5-10 ml Blut wurde 500 µl Qiagen Protease hinzugefügt, um die Leukozyten zu lysieren und die Nukleinsäuren freizusetzen. Die Protease K verdaut denaturierte Proteine, vor allem Histone, Nukleasen und Hämoglobin, zu noch kleineren Fragmenten und bewirkt so, dass diese sich leichter von der DNA lösen lassen. Damit die Nukleinsäuren später an die Silikagelmembran binden können, werden DNA-Bindeproteine mit Hilfe eines AL-Puffers mit Guanidinhydrochlorid (GHCl) denaturiert, was die Freisetzung der genomischen DNA erleichtert. Für den kompletten Ablauf der Zelllyse wurde die Lösung 60 Sekunden auf dem Vortexer homogenisiert. Im Anschluss daran wurde die Lösung 30 Minuten in einem 70°C warmen Wasserbad inkubiert, um den DNA-Ertrag zu maximieren.

3.5.1.2 Adsorption der DNA an die Silikagelmembran

Der Blutsuspension werden nun 10 ml Ethanol hinzugefügt, um die enthaltene DNA auszufällen. Schrittweise wird diese Lösung, nachdem sie erneut auf dem Vortexer gemischt wurde, auf eine QIAamp Maxi Säule übertragen und je bei 3000 rpm für 3 Minuten zentrifugiert. Die DNA bindet daraufhin an die Membran. RNA und Nukleinsäure-bindende Proteine werden nicht gebunden und können somit entfernt werden.

3.5.1.3 Reinigung der DNA

Es erfolgen zwei Waschschriffe. Der erste Schritt mit 5 ml Puffer AW 1 entfernt nach Zentrifugation bei 4000 rpm für 2 min die restliche Protein- und RNA-Kontamination. Im zweiten Waschschriffe mit 5 ml Puffer AW 2 werden nach Zentrifugation für 15 min bei 4000 rpm die GHCI-Salze ausgewaschen.

3.5.1.4 Elution der DNA

Zur Elution der DNA von der Silikagelmembran wird die Membran mit insgesamt 1,5 ml basischen AE-Puffer (Tris-Puffer) für 5 min inkubiert und für 2 min mit 5000 rpm zentrifugiert. Die so gewonnene DNA wird bei -80°C gelagert.

3.5.2 Bestimmung der DNA-Konzentration

Tabelle 3.3: Materialien zur DNA-Quantifizierung

Material	Hersteller
96 well flat bottom plate	Greiner
Selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf
50 ml konische PP-Röhrchen	Sarstedt
Reagenzien	
PicoGreen dsDNA quantition reagent	Molecular Probes
TE, pH 7,4, Tris Base, EDTA	Roth
Clontech Human Genomic DNA 100 ng/µl	Clontech
Geräte	
Janus Automated Workstation (Roboter)	Perkin Elmer
Victor ³ 1420 Multilabelcounter	Perkin Elmer
Optiplex GX620 Pentium 4 HT (PC)	Dell
Vortexer Reax	Heidolph

Für die weitere Bearbeitung der Proben ist es nötig, die Konzentrationen aller DNA-Lösungen zu bestimmen und auf 50 ng/µl einzustellen. Dazu wird der Fluoreszenzfarbstoff PicoGreen verwendet, welcher selektiv an doppelsträngige DNA bindet. Bei Lichtbestrahlung emittiert der DNA-Farbstoff-Komplex Licht der Wellenlänge 520 nm, dessen Quanten proportional zur vorhandenen DNA sind und mit dem Mikrotiterplatten-Fluoreszenzleser gemessen werden. Durch Zuhilfenahme

einer interpolierten Standardkurve aus bekannten DNA-Konzentrationen kann dann eine Quantifizierung vorgenommen werden.

3.5.2.1 Herstellung der Standardkurve

Um eine Standardkurve herzustellen wird eine 1:2 Verdünnungsreihe von 100 ng/µl DNA-Standard (Clontech Human Genomic DNA) verwendet. Auf einer 96 *well plate* werden 200 µl der Standard-DNA in die Vertiefung A1 vorgelegt. Vertiefungen B1 bis H1 werden mit 100 µl bidestilliertem Wasser befüllt. Nun wird schrittweise von B1 bis G1 eine 1:1 Mischung der DNA mit dem Wasser vorgenommen, als Ausgangssubstanz wird jeweils die darüberliegende Verdünnung verwendet (A1 in B1, B1 in C1, etc.). Daraus ergeben sich folgende Konzentrationen (siehe Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Konzentration der gDNA

Position	Volumen	DNA-Konzentration
A1	100 µl	100 ng/µl
B1	100µl	50 ng/µl
C1	100µl	25 ng/µl
D1	100µl	12,5 ng/µl
E1	100µl	6,25 ng/µl
F1	100µl	3,125 ng/µl
G1	200µl	1,5262 ng/µl
H1	100µl	0

3.5.2.2 Vorbereitung der Messplatte

In die 96 *well* Messplatte wurde in die Vertiefungen, die keine Standard-DNA enthalten (C1-H12), 50 µl bidestilliertes Wasser vorgelegt. Die zu messenden DNA-Lösungen wurden im Verhältnis 1:10 mit destilliertem Wasser vorverdünnt, da die Konzentration den Messbereich der Standardkurve in der Regel übersteigt. Es wurden Duplikate von je 5 µl der vorverdünnten DNA und der Standardverdünnungen in die einzelnen Vertiefungen pipettiert. Unter Lichtschutz wurde eine 1:156 Verdünnung des zuvor aufgetauten PicoGreen mit destilliertem, autoklavierten Wasser hergestellt. Je 145 µl dieser Verdünnung wurden vom Janus-Pipettierroboter

zu den verdünnten DNA-Lösungen hinzugefügt, wodurch sich eine Endverdünnung des PicoGreen von 1:200 ergab.

3.5.2.3 Messung der DNA-Konzentration und Konzentrationseinstellung

Die Messung erfolgte direkt nach einer Reaktionszeit von fünf bis zehn Minuten, da der Abfall der Fluoreszenz schon nach 15 Minuten signifikant wird. Es wurde der Victor³ 1420 Multilabelcounter verwendet. Vor der Messung wurde die Messplatte 30 Sekunden zur Homogenisierung geschüttelt. Zur Emissionsanregung wurde eine Wellenlänge von 485 nm verwendet, während die Messung innerhalb von 0,1 s pro well bei 535 nm erfolgte. Ein Computer bestimmte die Mittelwerte aus den Doppelbestimmungen. Auf der Grundlage der Standardkurve wurden die ermittelten Werte kalibriert (8-Punkte-Kalibrierung). Eine Genauigkeit von $\pm 10\%$ wurde als ausreichend für die qualitative SNP-Genotypisierung angesehen.

Es wurde ausgehend von den Konzentrationsmessungen vollautomatisch eine Arbeitslösung mit einer Konzentration von 50 ng/µl hergestellt, deren Endvolumen bei 500 µl lag.

3.5.3 Genotypisierung

Die in dieser Arbeit untersuchten SNPs wurden mittels MassArray MALDI TOF MS (*matrix assisted laser desorption/ionisation time of flight mass spectrometry*, Firma Sequenom) genotypisiert. Hierzu werden die molekularen Massen allelspezifischer Primerextensionsprodukte untersucht. Vor der Durchführung wurde das iPlex-Verfahren verwendet, bei dem sowohl eine konventionelle als auch eine spezialisierte PCR der zu untersuchenden Genloci eingesetzt wird. Es entstehen bei diesem Verfahren für jedes Allel eines SNPs massenspezifische Produkte. Der schematische Ablauf ist in Abbildung 3.2 zu sehen.

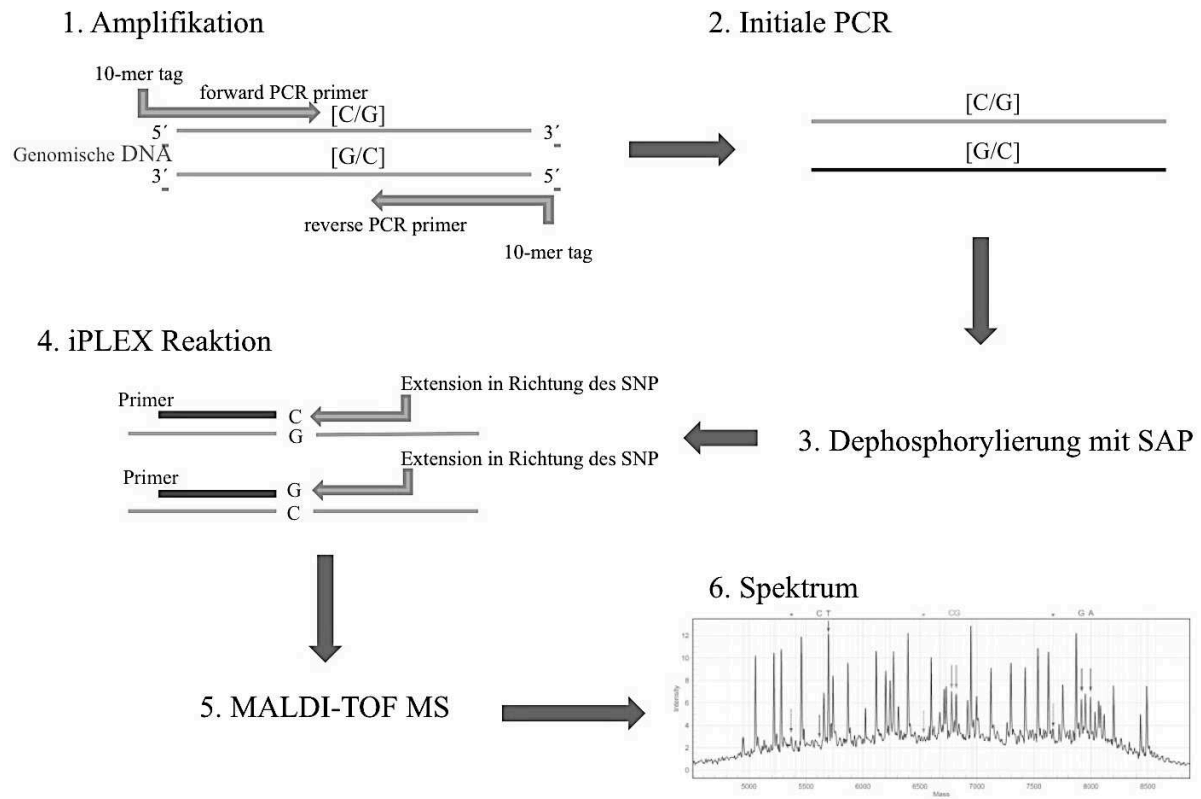


Abbildung 3.2: Ablauf der Genotypisierung nach (Oeth et al., 2005)

3.5.3.1 Assaydesign

Tabelle 3.5: Lokalisation der SNPs

ID	Gen	Chromosom	Position	Allel
rs6466808	PTPRZ1	7	121587980	A/G
rs10278079	PTPRZ1	7	121604718	G/A
rs13241278	PTPRZ1	7	121626648	T/C
rs1147497	PTPRZ1	7	121671127	G/T
rs1206381	PTPRZ1	7	121698827	C/A

Für den Assayentwurf wurde die Assay Design 3.1 Software (Firma Sequenom, San Diego, CA) verwendet. Dabei wurden abhängig von der Lokalisation der SNPs (vgl. Tabelle 3.5) Extensions- und PCR-Primer nach spezifischen Kriterien konzipiert (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6: Primer

SNP ID	PCR-Primer 1	PCR-Primer 2	Fragmentlänge	Extensions-Primer
rs6466808	ACGTTGGATGCACATGACAACTGGGACAC	ACGTTGGATGCTCCC CAAACATTTACAGC	105 bp	AAAACATTTACAGCAGCTAC
rs10278079	ACGTTGGATGTCTGAAGTACTGGGATGTAG	ACGTTGGATGTCCCTTGGTAACTCTCCTTG	118 bp	CCTGCTTCATTTT TCTTCT
rs13241278	ACGTTGGATGATACACACATAGTCTAAGGG	ACGTTGGATGCTACTTGGTGTTTTGGGTTC	135 bp	TCGAATGGAGCTTGTAGGAAT
rs1147497	ACGTTGGATGGCCTGGATGTTGCATGTA AA	ACGTTGGATGGTACAGTTTTACAAAACCG	131 bp	AAACCCGAAATTA CACTATTTATTAT GC
rs1206381	ACGTTGGATGCACTCCTGGTAACTGTAC	ACGTTGGATGCACTGAAAGTGCCTCACTTC	108 bp	TATCACAAGAAAA CACAAAGTAATG

3.5.3.2 Polymerasekettenreaktion

Tabelle 3.7: Reagenzien der initialen PCR

Reagenz	Hersteller	Menge
Reinstwasser	Purelab ultra, Fa. ELGA	1,850 µl
PCR-Puffer 10 ^x	Qiagen	0,625 µl
Hotstar Taq Puffer 25 mM MgCl ₂	Qiagen	0,325 µl
dNTP Set 25 mM	ABgene	0,100 µl
Primermix 500 nM	Qiagen	1,000 µl
Genomische DNA (5 ng/µl)	Qiagen	2,500 µl
Hotstar Taq Polymerase (5 U/µl)	Qiagen	0,100 µl

In der ersten PCR wurde der DNA-Abschnitt mit den zu genotypisierenden Markern amplifiziert. Dazu wurden in jede Vertiefung einer 384 well Platte die Reagenzien aus Tabelle 3.7 gegeben. Ein Pipettierroboter (Microlab 4000, Hamilton) fügte dann die DNA aus vier 96 well Platten hinzu und das Gemisch wurde eine Minute bei 2000 rpm zentrifugiert.

Für die PCR wurde ein Thermocycler (GeneAmp PCR System 9700, Applied Biosystems) verwendet. Es wurden 45 Zyklen bestehend aus Denaturierung, Annealing und Elongation durchgeführt. Zur Denaturierung wurde die Temperatur im ersten Zyklus für 5 min (in allen Weiteren für 20 s) auf 95 °C erhöht, wodurch sich die DNA-Einzelstränge voneinander lösen. Es folgte eine Abkühlung auf 56 °C für 30 s, wodurch sich die Primer an die komplementären DNA-Stränge anheften konnten (Annealing). Die Temperatur wurde daraufhin für eine Minute auf 72 °C, was dem Temperaturoptimum der Taq-Polymerase entspricht, angehoben. Dadurch kam es zur Elongation, der Zweitstrangsynthese mit Desoxynukleotiden. Im Anschluss an diese Zyklen erfolgte eine dreiminütige Extension bei weiterhin 72 °C.

3.5.3.3 Dephosphorylierung

Tabelle 3.8: Materialien zur Dephosphorylierung (Shrimp Alkaline Phosphatase-Cocktail)

Reagenz	Menge
Autoklaviertes H ₂ O	1,530 µl
SAP Puffer 10x	0,170 µl
SAP-Enzym 1 U/µl	0,300 µl

Um die folgende iPLEX-Reaktion störungsfrei durchführen zu können mussten die überschüssigen dNTPs mit Hilfe der *Shrimp Alkaline Phosphatase* (=SAP) (Sequenom) dephosphoryliert werden. 2 µl SAP-Cocktail wurde in jedes *well* transferiert (Tabelle 3.8). Die Inkubation erfolgte bei 37 °C für 20 min. In einer fünfminütigen Phase bei 85 °C wurde die SAP inaktiviert. Abschließend wurde der Thermocycler auf 4 °C abgekühlt.

3.5.3.4 iPLEX-Reaktion

Durch die Extensionsreaktion wurden massenspezifische Primerextensionsprodukte für jedes Allel eines SNPs hergestellt. Dazu wurden Extend-Primer (Tabelle 3.6) verwendet, die unmittelbar neben dem zu untersuchenden SNP binden. Massenmodifizierte Didesoxynukleotide (ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP) wurden als Terminatoren genutzt, die eine Extension um nur eine Base bewirken (Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9: iPLEX-Cocktail (Sequenom)

Reagenz	Menge
Autoklaviertes H ₂ O	0,755 µl
iPLEX Puffer 10x	0,200 µl
iPLEX Abbruch-Mix	0,200 µl
Primer-Mix (7 µl: 14 µM)	0,800 µl
iPLEX Enzyme	0,041 µl

Jedem *well* wurden 2 µl iPLEX-Cocktail hinzugefügt und die Reaktion im Thermocycler durchgeführt. Dabei werden nach einer initialen Denaturierung die drei Schritte Denaturierung, Annealing und Elongation in 40 Zyklen wiederholt (wobei Annealing und Elongation zusätzlich fünfmal pro Zyklus ablaufen) und mit einer Extensionsphase abgeschlossen (Abbildung 3.3).

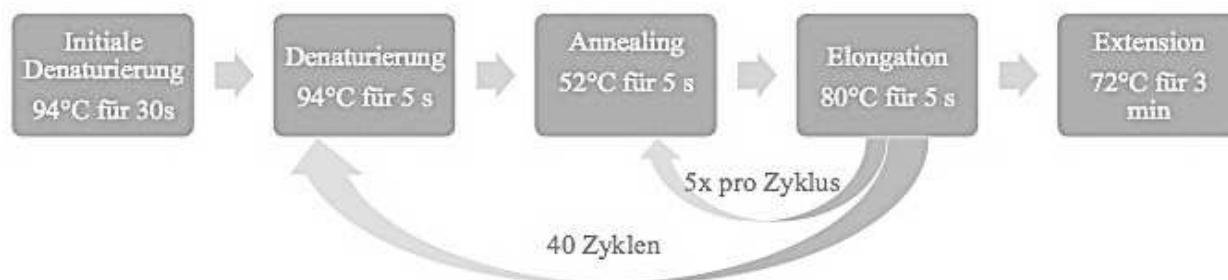


Abbildung 3.3: Schematische Darstellung der iPLEX-Reaktion im Thermocycler

3.5.3.5 Massenspektrometrie

Zur Vorbereitung für die Messung im Massenspektrometer wurden die Proben mit Hilfe einer *dimple plate* mit dem Ionenaustauscher Clean Resin (Sequenom) quantitativ entsalzt, um Störungen der Messung durch Ionen zu vermeiden. Über den MassARRAY Nanodispenser (Sequenom) wurde die Reaktionslösung auf SpectroCHiPs (Sequenom), deren Matrix aus 3-Hydroxypicolinsäure (3-HPA) bestand, aufgebracht. Neben den 384 Spots auf den SpectroCHiPs für die Primerextensionsprodukte dienten zehn weitere Spots der Kalibrierung des Analysesystems. Mit einem Chipsschlitten wurden die SpectroChips schließlich ins MassARRAY MALDI-TOF eingebracht. Das Probenmaterial wurde mit einem gepulsten Laserstrahl beschossen, was zu einer gleichzeitigen Verdampfung und Ionisation führt. Diese Ionen wurden nun in ein elektromagnetisches Feld überführt

und dort in Richtung eines Detektors beschleunigt. Aufgrund ihres unterschiedlichen Massen-Ladungs-Verhältnisses benötigen die Ionen unterschiedlich lange für die festgelegte Strecke zwischen Beschleunigungselektrode und Lineardetektor. Durch die Messung der Flugdauer ließ sich deshalb die Masse der Moleküle bestimmen. Abhängig vom Genotyp können sich für jeden SNP also zwei diskrete Massen ergeben. Mit Hilfe der TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Sequenom) wurde anhand der Masse der korrelierende Genotyp des SNPs identifiziert.

3.6 Statistische Auswertung

Für die Statistische Auswertung wurden die PASW (Predictive Analytics SoftWare) Statistics 18.0 Software (Statistical Package for Social Sciences, Inc Chicago, 2009) und R (www.r-project.org) Version 2.13.0 Haploview (Haploview 4.2, Barrett et al. 2005) verwendet. Die Abweichung der Genotypverteilung vom Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) wurde mit Hilfe des exakten Test nach Fisher getestet. Ergaben sich hierbei signifikante Abweichungen vom HWE, wurde aufgrund der Gefahr von Genotypisierungsfehlern der betroffene SNP in weiteren Analysen nicht berücksichtigt.

Über linearer Regression wurden die Differenzen der Verteilung von Allelen und Genotypen bei Probanden und Kontrollgruppen getestet. Als Covariablen gingen der entsprechende Genotyp, das Alter, das Geschlecht und der Bildungsgrad (gering, mittel, hoch) in die Berechnungen ein.

Die Festlegung eines Signifikanzniveau von $p < 0,05$ lag den statistischen Berechnungen zugrunde. Als Trend wurde $p < 0,1$ gewertet. Adjustierte Mittelwerte sowie der Determinationskoeffizient R^2 wurden angegeben.

Mit Haploview 4.2 wurde die Abbildung des Linkage Disequilibriums hergestellt und für die Analyse indirekt gemessener Haplotypen wurden das R Paket "haplo.stats" verwendet und Scoretests bestimmt, wobei 10000 Permutationen durchgeführt wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobenbeschreibung

4.1.1 Fall / Kontroll-Stichprobe

Für den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Variationen im PTPRZ1 Gen und dem Gesundheitsstatus wurde in vorliegender Studie für 501 schizophrenen Patienten und 1295 Kontrollen eine Genotypisierung durchgeführt.

Der Anteil weiblicher Probanden liegt mit 48,7% etwas unter dem Anteil männlicher Probanden (51,3%). Zum Zeitpunkt der Testung war der jüngste Teilnehmer 18 Jahre, der Älteste 79 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 43,82 Jahre. 28,2% der Probanden hatte einen Hauptschulabschluss, 30,9% einen Realschulabschluss und 40,9% Abitur (Tabelle 4.1). Alter, Schulbildung und Geschlecht wurden als Covariablen in die Berechnung integriert.

Tabelle 4.1: Fall / Kontrollstichprobe

Gruppe	Gesamt n	Geschlecht n (%)		Alter Mittelwert in Jahren (SD)
		männlich	weiblich	
Kontrollen	1295	592 (45,7)	703 (54,3)	46,24 (15,70)
Patienten	501	330 (65,9)	171 (34,1)	37,56 (11,28)
Gesamt	1796	922 (51,3)	874 (48,7)	43,82 (15,11)

4.1.2 Kognitionsstichprobe

Um eine Assoziation zwischen kognitiven Leistungen und den Polymorphismen des PTPRZ1 Gens zu überprüfen wurde mit 181 schizophrenen Patienten und 1295 Kontrollen zusätzlich zur Genotypisierung der HAWIE- R (Hamburger Intelligenztest für Erwachsene in der Revision von 1991) durchgeführt.

Ergebnisse

Der Anteil weiblicher Probanden zeigt sich mit 51,9% gegen 48,1% männlicher Probanden leicht erhöht. Zum Zeitpunkt der Testung war der jüngste Teilnehmer 19 Jahre, der Älteste 79 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 45,35 Jahre. 24,0% der Probanden hatte einen Hauptschulabschluss, 32,2% einen Realschulabschluss und 43,8% Abitur (Tabelle 4.2). Alter, Schulbildung und Geschlecht wurden als Covariablen in die Berechnung integriert.

Tabelle 4.2: Kognitionsstichprobe

Gruppe	Gesamt n	Geschlecht n (%)		Alter Mittelwert in Jahren (SD)
		männlich	weiblich	
Kontrollen	1295	592 (45,7)	703 (54,3)	46,24 (15,70)
Patienten	181	118 (65,2)	63 (34,8)	38,98 (10,31)
Gesamt	1476	710 (48,1)	766 (51,9)	45,35 (15,32)

4.2 Analyse der Polymorphismen

Alle fünf untersuchten SNPs des PTPRZ1 Gens auf Chromosom 7q31.3 liegen in der Intron Region des Gens (Abbildung 4.1).

4.2.1 Beschreibung der Polymorphismen

In Tabelle 4.3 wird die Genotypverteilung der Fall/Kontroll-Studie dargestellt. Dabei ist zu erkennen, dass die Verteilung für alle SNPs im Hardy-Weinberg-Equilibrium lag. Somit konnten alle SNPs in die weiteren Analysen eingehen.

Tabelle 4.3: Genotypverteilung

SNP	Position	Allele		Genotypanzahl n (%)			HWE	
		A1	A2	A1A1	A1A2	A2A2	F	p- Wert
rs6466808	121587980	A	G	227 (12,6)	826 (46,0)	743 (41,4)	-0,003	0,959
rs10278079	121604718	G	A	191 (11,0)	773 (44,6)	771 (44,4)	-0,003	0,914
rs13241278	121626648	T	C	398 (22,3)	886 (49,5)	504 (28,2)	0,005	0,813
rs1147497	121671127	G	T	303 (16,9)	878 (49,0)	612 (34,1)	-0,009	0,733
rs1206381	121698827	C	A	309 (17,9)	836 (48,5)	580 (33,6)	0,006	0,805

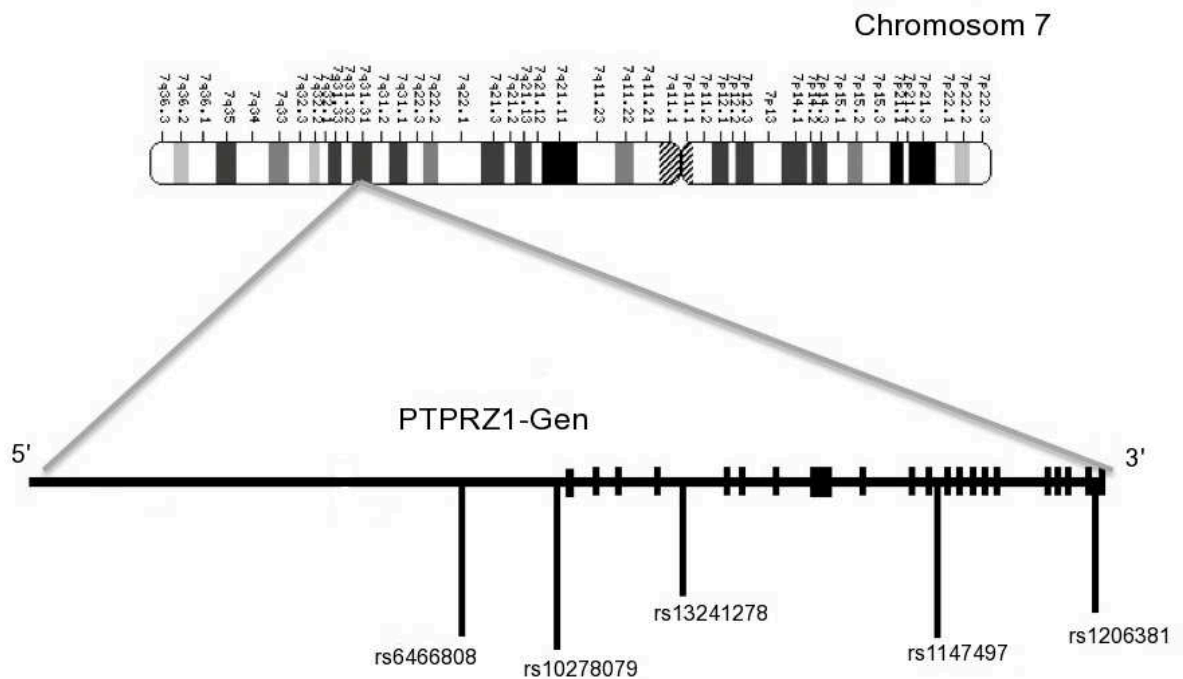


Abbildung 4.1: PTPRZ1 auf Chromosom 7 mit den untersuchten Polymorphismen. Die Rechtecke stellen Exons dar, die Verbindungslinie die Introns

4.2.2 Fall/Kontroll-Assoziation

Die Allel- und Genotypfrequenzen der Polymorphismen wurden mit Hilfe von vier verschiedenen Rechenmodellen untersucht. Dabei wurden folgende Vergleiche angestellt (Tabelle 4.4):

- die Häufigkeit der Gesamttallele (A1 vs. A2) zwischen zwei Gruppen wurden verglichen (=Allel)
- Die Häufigkeit der Genotypen (A1A1 vs. A1A2 vs. A2A2) zwischen zwei Gruppen wurden verglichen (=Genotyp)
- Genotypen, die das seltenere Allel enthalten, wurden zusammengefasst und mit den Homozygoten für das häufigere Allel verglichen (A1A1+A1A2 vs. A2A2) (=Dominant)
- Genotypen, die das häufigere Allel enthalten, wurden zusammengefasst und mit den Homozygoten für das seltenere Allel verglichen (A1A1 vs. A1A2+A2A2) (=Rezessiv)

Ergebnisse

Tabelle 4.4: Allel- und Genotypverteilung nach den angewendeten Rechenmodellen

SNP	A 1	A 2	Allel: A1/A2		p- Wert	Genotyp: A1A1/A1A2/A2A2		
			Pat (n)	Kon (n)		Pat (n)	Kon (n)	p- Wert
rs6466808	A	G	356/646	924/1666	0,969	70/216/215	157/610/528	0,270
rs10278079	G	A	328/656	827/1659	0,968	63/202/227	128/571/544	0,112
rs13241278	T	C	464/534	1218/1360	0,709	120/224/155	278/662/349	0,047
rs1147497	G	T	420/582	1064/1520	0,706	94/232/175	209/646/437	0,276
rs1206381	C	A	410/554	1044/1442	0,788	89/232/161	220/604/419	0,930
SNP	A 1	A 2	Dominant: A1A1+A1A2/A2A2		p- Wert	Rezessiv: A1A1/A1A2+A2A2		
			Pat (n)	Kon (n)		Pat (n)	Kon (n)	p- Wert
rs6466808	A	G	286/215	767/528	0,423	70/431	157/1138	0,304
rs10278079	G	A	265/227	699/544	0,391	63/429	128/1115	0,148
rs13241278	T	C	344/155	940/349	0,101	120/379	278/1011	0,281
rs1147497	G	T	326/175	855/437	0,657	94/407	209/1083	0,206
rs1206381	C	A	321/161	824/419	0,955	89/393	220/1023	0,727

Pat=schizophrene Patienten, Kon=Kontrollprobanden, n=Anzahl, A1=Allel 1, A2= Allel 2

Wie aus Tabelle 4.4 ersichtlich ergaben sich für die Untersuchungen der Allelfrequenzen sowie der dominanten und rezessiven Genotypen für keinen der Polymorphismen signifikanten Ergebnisse. Auch die Genotypfrequenzen der Marker rs6466808, rs10278079, rs1147497 und rs1206381 waren nicht signifikant unterschiedlich.

Im Vergleich der Genotypfrequenzen zeigte sich bei rs13241278 ein signifikantes Ergebnis (Abbildung 4.2). Es konnte eine Assoziation dieses Markers mit Schizophrenie eruiert werden ($p=0.047$).

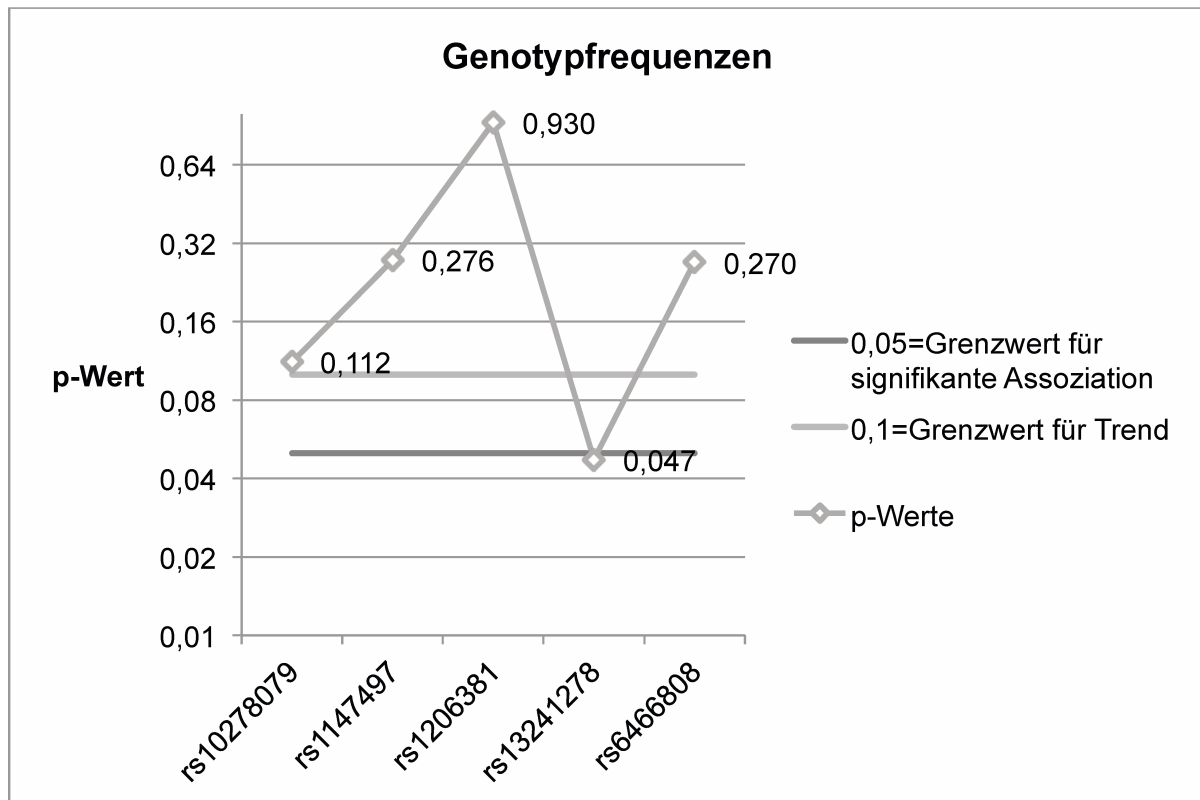


Abbildung 4.2: p-Werte der Untersuchung der Genotypfrequenzen im Vergleich schizophrener Patienten und Kontrollprobanden (log-Skala)

Im SNP rs13241278 fand sich bei Patienten mit Schizophrenie der Genotyp TT in 24,0%, der Genotyp TC in 44,9% und der Genotyp CC in 31,1% der Fälle. Bei gesunden Kontrollprobanden wiesen 21,6% Genotyp TT, 51,3% Genotyp TC und 27,1% Genotyp CC auf. Schizophrene Patienten zeigten also um 6,4% seltener eine Heterozygotie als die Kontrollprobanden, dabei kamen sowohl der Genotyp CC (um 4%) als auch der Genotyp TT (um 2,4%) häufiger vor (vgl. Abbildung 4.3).

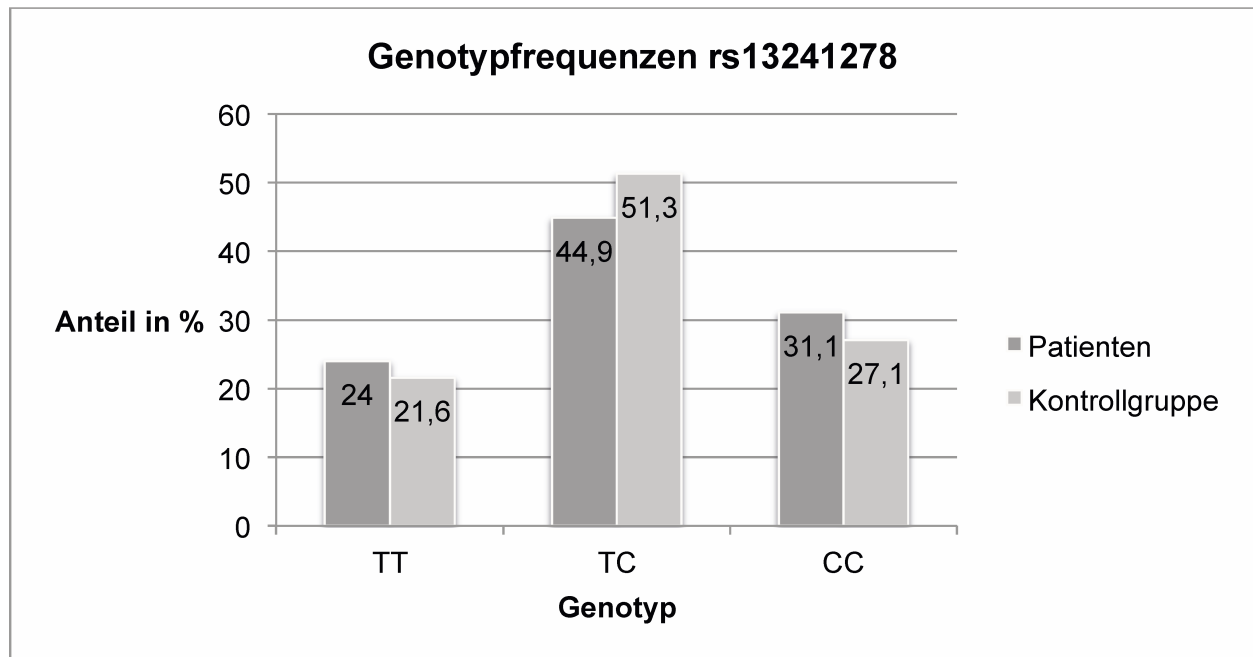


Abbildung 4.3: prozentuale Anteile der Genotypfrequenzen des SNP rs13241278, Vergleich Patienten und Kontrollgruppe

4.2.3 Assoziation der Polymorphismen mit dem HAWIE-R

4.2.3.1 Assoziation mit den Summenskalen des HAWIE-R

Um die Assoziation der kognitiven Leistungen mit den Ausprägungen der untersuchten SNPs des PTPRZ1 Gens zu untersuchen wurde eine logistische Regression berechnet. Bei der Testung des Gesamt-IQ zeigte sich nur bei rs1206381 der Trend zu einem Effekt des SNPs ($p=0,093$) (vgl. Tabelle 4.5). Dabei war der Genotyp CC mit besseren Leistungen assoziiert (vgl. Tabelle 4.6).

Ergebnisse

Tabelle 4.5: Assoziation der Polymorphismen mit dem Gesamt-IQ

SNP	Effekt- allel	Anzahl Probanden	Regressions- koeffizient	p- Wert	Standard- fehler
rs6466808	A	1462	0,588	0,214	0,473
rs10278079	G	1405	0,767	0,121	0,495
rs13241278	T	1455	-0,132	0,772	0,457
rs1147497	G	1459	0,673	0,145	0,462
rs1206381	C	1400	0,780	0,093	0,464

Tabelle 4.6: Adjustierte Mittelwerte (MW) des Gesamt-IQ der Polymorphismen

Gesamt- IQ				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs6466808	Genotyp	GG	AG	AA
	MW (+/- SD)	111,716 (0,463)	112,304 (0,345)	112,892 (0,686)
rs10278079	Genotyp	AA	GA	GG
	MW (+/- SD)	111,492 (0,463)	112,259 (0,365)	113,026 (0,736)
rs13241278	Genotyp	CC	TC	TT
	MW (+/- SD)	112,271 (0,534)	112,139 (0,319)	112,007 (0,580)
rs1147497	Genotyp	TT	GT	GG
	MW (+/- SD)	111,582 (0,494)	112,255 (0,328)	112,928 (0,631)
rs1206381	Genotyp	AA	CA	CC
	MW (+/- SD)	111,479 (0,507)	112,258 (0,334)	113,038 (0,630)

Ergebnisse

Die Untersuchungen des Verbal-IQs ergaben keine signifikanten Assoziationen der Polymorphismen mit den Leistungen im Verbalteil des HAWIE-R (Tabelle 4.7,

Tabelle 4.8).

Tabelle 4.7: Assoziation der Polymorphismen mit dem Verbal-IQ

SNP	Effekt- allel	Anzahl Probanden	Regressions- koeffizient	p- Wert	Standardfehler
rs6466808	A	1462	0,197	0,663	0,452
rs10278079	G	1405	0,370	0,434	0,473
rs13241278	T	1455	-0,053	0,904	0,437
rs1147497	G	1459	0,490	0,267	0,442
rs1206381	C	1400	0,403	0,363	0,443

Tabelle 4.8: Adjustierte Mittelwerte des Verbal-IQ der Polymorphismen

Verbal- IQ				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs6466808	Genotyp	GG	AG	AA
	MW (+/- SD)	110,527 (0,443)	110,724 (0,330)	110,921 (0,656)
rs10278079	Genotyp	AA	GA	GG
	MW (+/- SD)	110,352 (0,443)	110,722 (0,349)	111,093 (0,704)
rs13241278	Genotyp	CC	TC	TT
	MW (+/- SD)	110,707 (0,510)	110,654 (0,305)	110,602 (0,554)
rs1147497	Genotyp	TT	GT	GG
	MW (+/- SD)	110,271 (0,473)	110,761 (0,314)	111,252 (0,604)
rs1206381	Genotyp	AA	CA	CC
	MW (+/- SD)	110,333 (0,484)	110,736 (0,319)	111,140 (0,602)

Ergebnisse

Bei Betrachtung des Handlungs-IQ zeigten drei der fünf Polymorphismen einen Trend und der Polymorphismus rs1206381 ($p=0,011$) einen signifikanten Effekt auf die kognitive Leistung in diesem Bereich (Tabelle 4.9, Abbildung 4.4: p-Werte der Assoziation der Polymorphismen mit dem Handlungs-IQ). Die Trends wiesen darauf hin, dass Träger des Genotypen AA bei rs6466808, des Genotypen GG bei rs10278079 und des Genotypen GG bei rs1147497 besser abschnitten. Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Genotypverteilung des SNP rs1206381 und Leistungen im Handlungsteil. Dabei zeigten Träger des Genotypen CC die besseren Leistungen (Tabelle 4.9, Tabelle 4.10, Tabelle 4.5).

Tabelle 4.9: Assoziation der Polymorphismen mit dem Handlungs-IQ

SNP	Effekt- allel	Anzahl Probanden	Regressions- koeffizient	p- Wert	Standard- fehler
rs6466808	A	1462	0,863	0,095	0,516
rs10278079	G	1405	0,915	0,090	0,540
rs13241278	T	1455	-0,201	0,687	0,499
rs1147497	G	1459	0,853	0,091	0,505
rs1206381	C	1400	1,299	0,011	0,507

Tabelle 4.10: Adjustierte Mittelwerte (MW) des Handlungs-IQ der Polymorphismen

Handlungs- IQ				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs646680	Genotyp	GG	AG	AA
	MW (+/- SD)	109,044 (0,506)	109,907 (0,377)	110,770 (0,749)
rs10278079	Genotyp	AA	GA	GG
	MW (+/- SD)	108,885 (0,505)	109,799 (0,398)	110,714 (0,803)
rs13241278	Genotyp	CC	TC	TT
	MW (+/- SD)	109,889 (0,583)	109,688 (0,349)	109,487 (0,633)
rs1147497	Genotyp	TT	GT	GG
	MW (+/- SD)	108,954 (0,540)	109,807 (0,359)	110,660 (0,690)
rs1206381	Genotyp	AA	CA	CC
	MW (+/- SD)	108,571 (0,554)	109,870 (0,365)	111,170 (0,689)

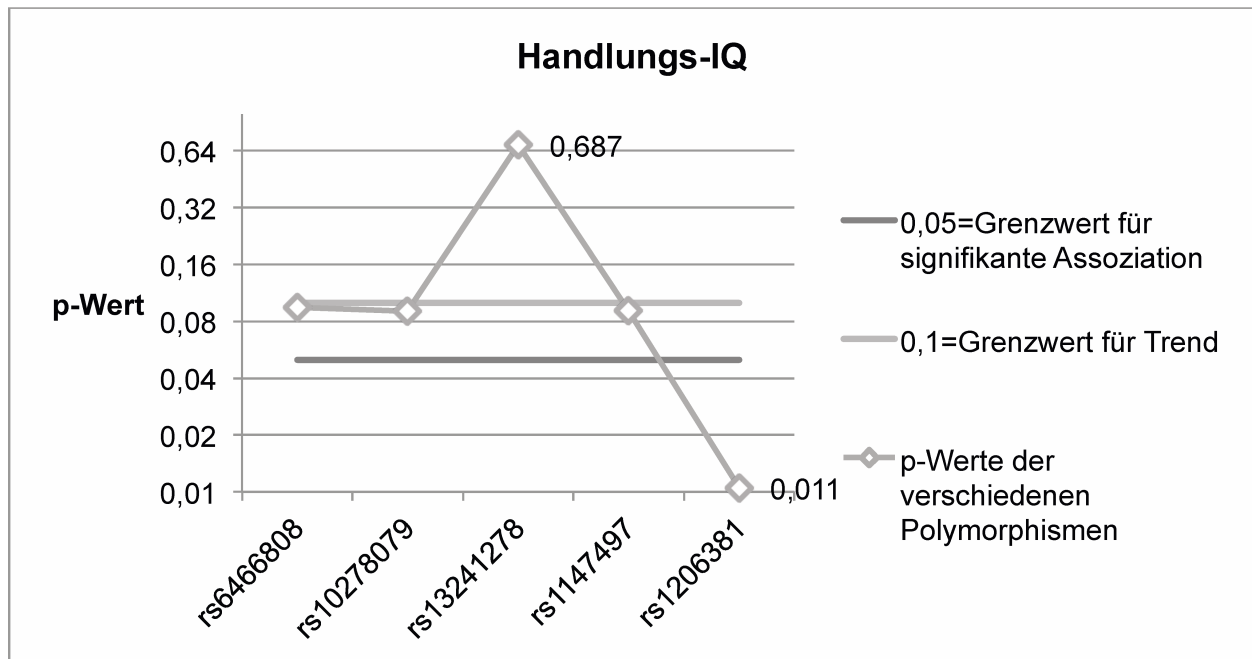


Abbildung 4.4: p-Werte der Assoziation der Polymorphismen mit dem Handlungs-IQ

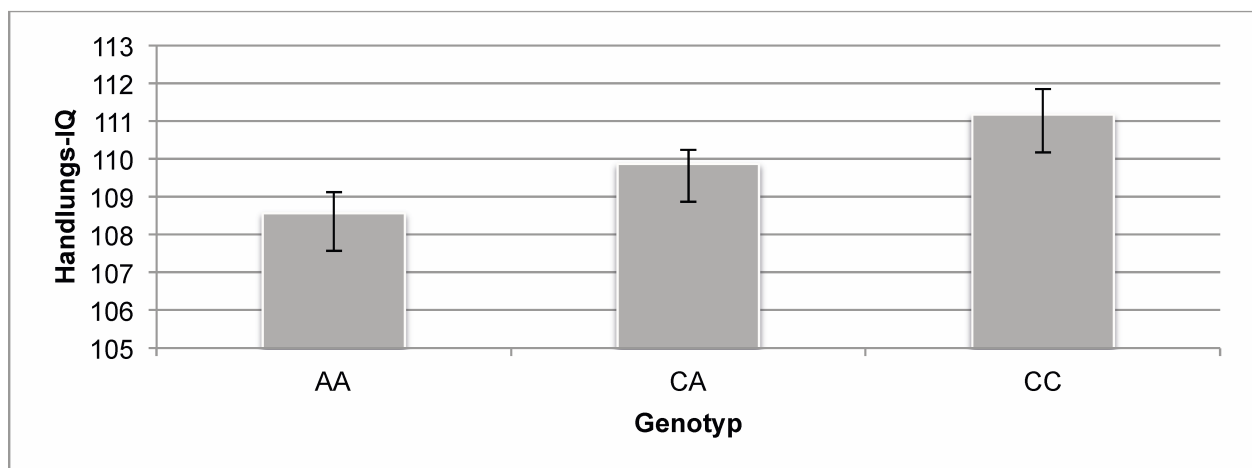


Abbildung 4.5: Assoziation der Genotypen des rs1206381 mit dem Handlungs-IQ

4.2.3.2 Assoziation mit den Subskalen des HAWIE-R

4.2.3.2.1 Subskalen des Verbalteils

Die Untersuchung der Subskalen des Verbalteils (Allgemeines Wissen, Zahlen nachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Gemeinsamkeiten finden und Allgemeines Verständnis) ergaben keine signifikanten Assoziationen mit der Genotypverteilung der fünf Polymorphismen (vgl Tabelle 4.11).

Ergebnisse

Tabelle 4.11: Assoziation der Polymorphismen mit den Subskalen des Verbal-IQ

SNP	Effekt- allel	Anzahl Probanden	Regressions- koeffizient	p- Wert	Standard- fehler
Allgemeines Wissen					
rs6466808	A	1462	-0,028	0,825	0,128
rs10278079	G	1405	0,030	0,822	0,134
rs13241278	T	1455	0,020	0,874	0,124
rs1147497	G	1459	0,049	0,696	0,126
rs1206381	C	1400	0,074	0,553	0,125
Zahlen nachsprechen					
rs6466808	A	1462	-0,069	0,616	0,138
rs10278079	G	1405	0,004	0,976	0,143
rs13241278	T	1455	0,041	0,759	0,133
rs1147497	G	1459	-0,007	0,956	0,135
rs1206381	C	1400	-0,108	0,425	0,136
Wortschatztest					
rs6466808	A	1462	-0,028	0,861	0,160
rs10278079	G	1405	0,009	0,959	0,168
rs13241278	T	1455	0,003	0,985	0,155
rs1147497	G	1459	0,080	0,609	0,156
rs1206381	C	1400	0,013	0,935	0,156
Rechnerisches Denken					
rs6466808	A	1462	0,169	0,164	0,121
rs10278079	G	1405	0,188	0,139	0,127
rs13241278	T	1455	-0,012	0,916	0,117
rs1147497	G	1459	0,095	0,423	0,119
rs1206381	C	1400	0,041	0,731	0,119
Gemeinsamkeiten finden					
rs6466808	A	1462	-0,066	0,660	0,150
rs10278079	G	1405	-0,029	0,851	0,157
rs13241278	T	1455	0,094	0,517	0,145
rs1147497	G	1459	0,128	0,382	0,147
rs1206381	C	1400	0,174	0,237	0,147
Allgemeines Verständnis					
rs6466808	A	1462	0,111	0,359	0,121
rs10278079	G	1405	0,159	0,214	0,127
rs13241278	T	1455	-0,149	0,205	0,117
rs1147497	G	1459	0,127	0,286	0,119
rs1206381	C	1400	0,111	0,351	0,119

Ergebnisse

4.2.3.2.2 Subskalen des Handlungsteils

Die Unterskalen Mosaiktest und Figurenlegen hatten keine Assoziationen mit den untersuchten Polymorphismen. Für Bilderordnen und Bilderergänzen fand sich jeweils ein Trend in Zusammenhang mit einem Marker. Beim Bilderergänzen zeigte rs1206381 ($p=0,063$) einen Trend zur Assoziation des Genotyps CC mit besserer Leistung (vgl. Tabelle 4.12, Tabelle 4.13). Beim Bilderordnen dagegen zeigte rs1147497 ($p=0,085$) einen Trend zur Assoziation des Genotyps GG mit besserer Leistung.

Tabelle 4.12: Adjustierte Mittelwerte der Subskalen des Handlungs-IQ mit Trends zur Assoziation

SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
Bilder ergänzen				
rs6466808	Genotyp	GG	AG	AA
	MW (+/- SD)	13,140 (0,099)	13,220 (0,074)	13,300 (0,146)
rs10278079	Genotyp	AA	GA	GG
	MW (+/- SD)	13,107 (0,099)	13,198 (0,078)	13,289 (0,157)
rs13241278	Genotyp	CC	TC	TT
	MW (+/- SD)	13,219 (0,114)	13,201 (0,068)	13,183 (0,124)
rs1147497	Genotyp	TT	GT	GG
	MW (+/- SD)	13,151 (0,105)	13,212 (0,070)	13,273 (0,134)
rs1206381	Genotyp	AA	CA	CC
	MW (+/- SD)	110,333 (0,484)	110,736 (0,319)	111,140 (0,602)
Bilder ordnen				
rs6466808	Genotyp	GG	AG	AA
	MW (+/- SD)	26,887 (0,355)	27,080 (0,265)	27,272 (0,526)
rs10278079	Genotyp	AA	GA	GG
	MW (+/- SD)	26,715 (0,354)	27,027 (0,279)	27,339 (0,563)
rs13241278	Genotyp	CC	TC	TT
	MW (+/- SD)	27,247 (0,409)	27,027 (0,245)	26,807 (0,445)
rs1147497	Genotyp	TT	GT	GG
	MW (+/- SD)	26,511 (0,379)	27,122 (0,252)	27,733 (0,485)
rs1206381	Genotyp	AA	CA	CC
	MW (+/- SD)	26,497 (0,385)	27,060 (0,254)	27,623 (0,479)

Ergebnisse

Tabelle 4.13: Assoziation der Polymorphismen mit den Subskalen des Handlungs-IQ

SNP	Effekt- allel	Anzahl Probanden	Regressions- koeffizient	p- Wert	Standard- fehler
Bilder ergänzen					
rs6466808	A	1462	0,080	0,427	0,101
rs10278079	G	1405	0,091	0,390	0,106
rs13241278	T	1455	-0,018	0,854	0,097
rs1147497	G	1459	0,061	0,533	0,098
rs1206381	C	1400	0,184	0,063	0,099
Bilder ordnen					
rs6466808	A	1462	0,193	0,596	0,363
rs10278079	G	1405	0,312	0,410	0,378
rs13241278	T	1455	-0,220	0,529	0,350
rs1147497	G	1459	0,611	0,085	0,355
rs1206381	C	1400	0,563	0,111	0,352
Mosaiktest					
rs6466808	A	1462	0,123	0,677	0,295
rs10278079	G	1405	0,175	0,572	0,310
rs13241278	T	1455	0,081	0,775	0,285
rs1147497	G	1459	0,261	0,367	0,289
rs1206381	C	1400	0,385	0,186	0,291
Figuren legen					
rs6466808	A	1462	0,109	0,610	0,214
rs10278079	G	1405	0,087	0,700	0,225
rs13241278	T	1455	0,214	0,301	0,207
rs1147497	G	1459	0,173	0,409	0,209
rs1206381	C	1400	0,317	0,132	0,211
Zahlen-Symbol Test					
rs6466808	A	1462	0,397	0,284	0,370
rs10278079	G	1405	0,283	0,463	0,385
rs13241278	T	1455	-0,149	0,678	0,358
rs1147497	G	1459	0,133	0,714	0,362
rs1206381	C	1400	0,314	0,390	0,365

4.3 Haplotypen

Die fünf untersuchten Marker wurden innerhalb der Gesamtstichprobe in paarweiser Kombination auf ihr Kopplungsungleichgewicht untersucht. Es konnte ein Block identifiziert werden, der die Polymorphismen rs6466808 und rs10278079 beinhaltet und einen Genombereich von 16 kb (Kilobasenpaaren) beinhaltet (vgl. Abbildung 4.6).

In der Haplotypanalyse fanden sich keine signifikanten Werte. Es zeichnete sich allerdings ein Trend im Handlungs-IQ ab, der darauf hinwies, dass Träger des Haplotypen AG der SNPs rs6466808 und rs10278079 bessere Leistungen (score=1,733, sim. p-Wert=0,088) erbrachten (vgl. Tabelle 4.14).

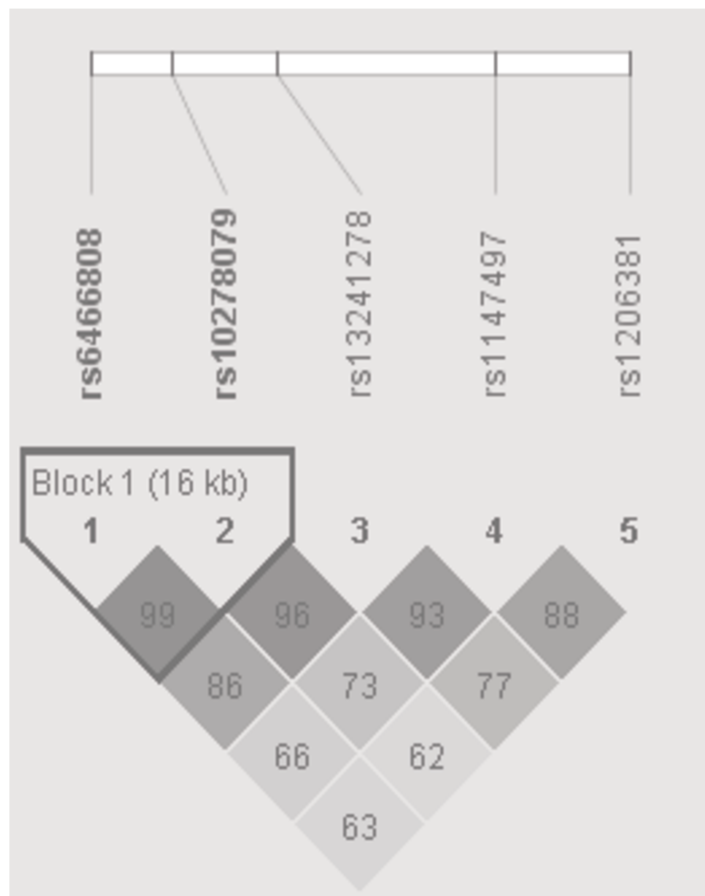


Abbildung 4.6: LD-Blockstruktur der Polymorphismen in der Gesamtstichprobe

Tabelle 4.14: Assoziation der Haplotypen mit dem Handlungs-IQ

SNP-ID	Haplotyp	Frequenz	Score	sim. P-Wert
rs6466808 rs10278079	GA	0,638	-1,598	0,124
	AG	0,335	1,733	0,088
	AA	0,026	-0,276	0,771

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.4.1 Fall/Kontroll-Studie

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang des Einzelnukleotidpolymorphismus rs13241278 des PTPRZ1-Gens mit Schizophrenie. Dabei konnte beobachtet werden, dass in der Gruppe der an Schizophrenie erkrankten Patienten der heterozygote Genotyp TC seltener als bei der gesunden Vergleichsgruppe vorkam.

Für die SNPs rs6466808, rs10278079, rs1147497 und rs1206381 konnte kein Zusammenhang mit Schizophrenie gefunden werden.

4.4.2 Assoziationsstudie der Polymorphismen mit der Leistung im HAWIE-R

Es zeigten sich mehrere Trends in der Studie. Im Handlungsteil zeigten Träger des Genotypen AA des SNP rs6466808, des Genotypen GG des SNP rs10278079 und des Genotypen GG des SNP rs1147497 eine Tendenz zur besseren Leistung. Träger des Genotypen GG des SNP rs1147497 wiesen auch in der Subskala Bilder ordnen des Handlungsteils diese Tendenz auf.

Als signifikantes Ergebnis konnte ein Zusammenhang zwischen der Genotypverteilung des Polymorphismus rs1206381 und Leistungen im Handlungsteil identifiziert werden. Dabei schnitten Träger des Genotypen CC am besten ab. Diese Träger zeigten auch einen Trend zur besseren Leistung bei Gesamt-IQ und der Subskala des Handlungsteils Bilder ergänzen.

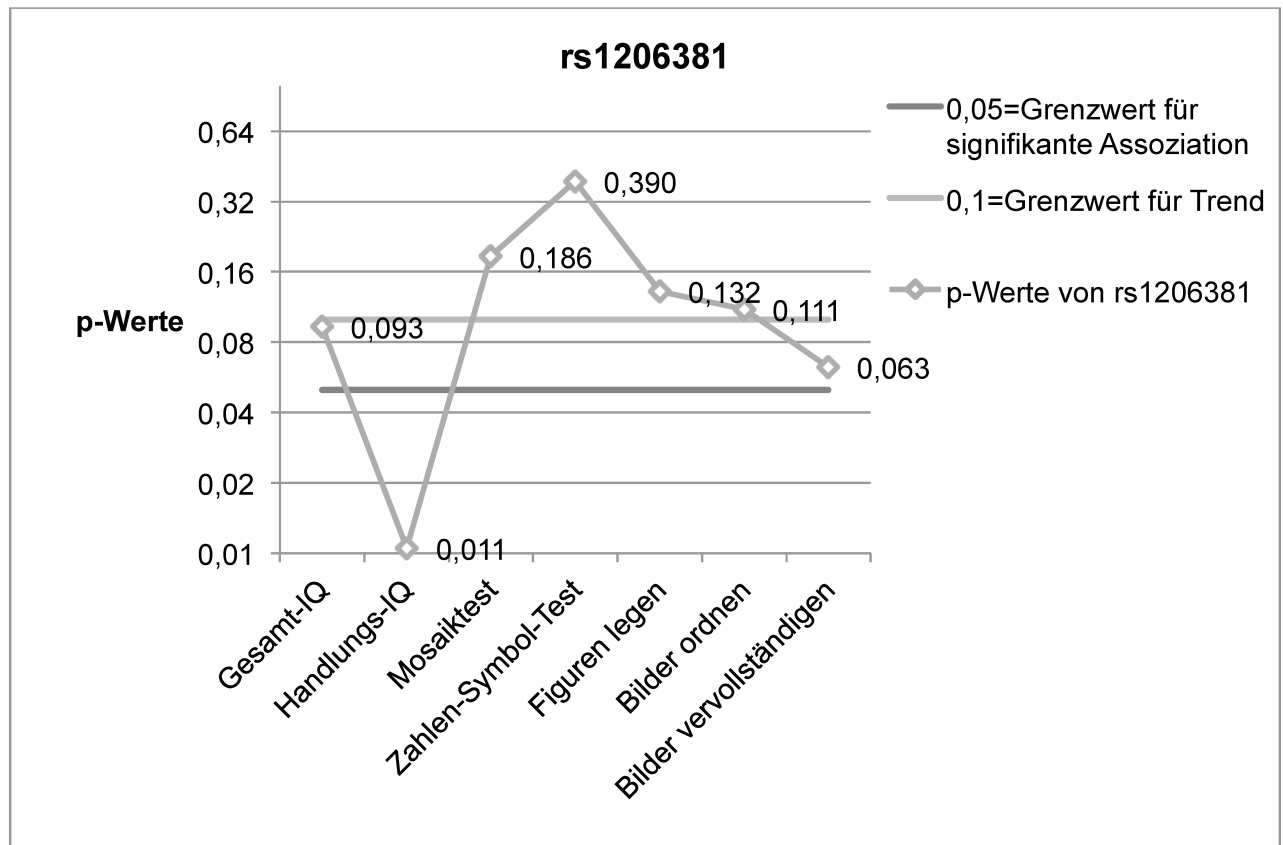


Abbildung 4.7: p-Werte des SNP rs1206381 hinsichtlich der Assoziation mit der Leistung im HAWIE-R

4.4.3 Haplotypanalyse

Es fand sich ein Block von rs6466808 und rs10278079, der einen Trend zur Assoziation des Genotyps AG mit dem besseren Abschneiden im Handlungsteil des HAWIE-R aufzeigte. Der SNP rs1206381, der in der Einzel-SNP-Analyse eine signifikante Assoziation mit Leistungen im Handlungsteil aufwies, lag nicht in einem Haplotypen.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob eine Assoziation von fünf Polymorphismen (rs6466808, rs10278079, rs13241278, rs1147497, rs1206381) des PTPRZ1-Gens mit Schizophrenie und den Testergebnissen des HAWIE-R vorhanden ist. Hierfür wurden in der Fall-Kontroll-Studie insgesamt 1796 Probanden eingeschlossen, 1295 gesunden Kontrollprobanden und 501 an Schizophrenie erkrankte Personen. 1476 der Probanden (1295 Kontrollprobanden, 181 Erkrankte) wurden für die Assoziationsstudie mit dem HAWIE-R auf ihre Intelligenz hin getestet. Die Ergebnisse sind zusammengefasst in Tabelle 5.1 zu sehen.

Tabelle 5.1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Marker	Assoziation mit Schizophrenie	Assoziation mit HAWIE-R
rs6466808	-	Genotyp GG \uparrow^2 im Handlungsteil ($p=0,095$)
rs10278079	-	Genotyp AA \uparrow im Handlungsteil ($p=0,090$)
rs13241278	Genotyp TC $\downarrow\downarrow^1$ ($p=0,047$)	-
rs1147497	-	Genotyp TT \uparrow im Handlungsteil ($p=0,091$) und Bilderordnen ($p=0,085$)
rs1206381	-	Genotyp CC $\uparrow\uparrow$ im Handlungsteil ($p=0,011$), AA \uparrow im Gesamt-IQ ($p=0,093$) und Bilderergänzen ($p=0,063$)
Haplotyp (rs6466808, rs10278079)	n. a. ³	Genotyp AG \uparrow im Handlungsteil ($p=0,088$)

¹Assoziation mit Schizophrenie: $\downarrow\downarrow$ = Genotyp signifikant seltener bei Schizophrenie,

²Assoziation mit HAWIE-R: $\uparrow\uparrow$ = signifikant, bessere Leistung, \uparrow = Tendenz, bessere Leistungen, ³Untersuchungen nicht durchgeführt.

5.1 Interpretation der Ergebnisse der Fall/Kontroll-Studie

Ein genetischer Einfluss auf Schizophrenie mit einer Heritabilität von bis zu 80% ist unbestritten. Aufgrund der Signalwege an welchen das Genprodukt des PTPRZ1, eine PTP, beteiligt ist, wurde es in dieser Studie auf einen Zusammenhang mit Schizophrenie hin untersucht. Diese Phosphatase wirkt im ZNS bei Entwicklungsprozessen mit. Durch die Interaktion mit neuronalen Zelladhäsionsmolekülen werden bidirektionale Neuron-Glia Zellinteraktionen beeinflusst (Revest et al., 1999; Sakurai et al., 1997). Durch Beeinflussung der Remyelinisierung und Entwicklung von Oligodendrozyten durch PTPRZ1 (Harroch et al., 2002; Lamprianou et al., 2011; McClain et al., 2012; Sim et al., 2006) kann ein Zusammenhang mit Schizophrenie hergestellt werden (Buxbaum et al., 2008). Diese Annahme basiert darauf, dass sich bei Patienten mit Schizophrenie Veränderungen der Oligodendrozyten finden (Byne et al., 2006; Hof et al., 2003; Segal et al., 2007), welche zur Abnahme der Kohärenz und Konnektivität von Axontrakten führen können (Kubicki et al., 2007). Es wird außerdem angenommen, dass PTPRZ auf den NRG1-ErbB4 Signalweg einwirkt (Buxbaum et al., 2008), welcher wiederum mit Schizophrenie assoziiert ist (Stefansson et al., 2002; Stefansson et al., 2004).

Neben dieser Arbeit wurde der Zusammenhang des PTPRZ1-Gens mit Schizophrenie nur in drei anderen Studien untersucht. Dabei fand sich in einer Studie eine signifikante Assoziation (Buxbaum et al., 2008), während die anderen beiden keinen Zusammenhang eruieren konnten (Ito et al., 2008; Jungerius et al., 2008). In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurde kein Zusammenhang von Schizophrenie mit dem Gen PTPRZ1 gefunden (Hamshere et al., 2012; O'Donovan et al., 2008; PGC et al., 2014; Purcell et al., 2009; Ripke et al., 2011; Shi et al., 2009; Stefansson et al., 2009; Takata et al., 2012; Williams et al., 2011) und auch Meta-Analysen von Kopplungsstudien fanden keine Verbindung (Badner et al., 2002; Lewis et al., 2003; Ng et al., 2008; Tang et al., 2011).

NRG1 ist als pleiotroper Wachstumsfaktor wichtig für Hirnentwicklung (Li et al., 2006), beispielsweise wird über die ErbB-Rezeptoren die NMDA-abhängige, glutamaterge Synapsenplastizität reguliert (Corfas et al., 2004) und die Migration von

Vorstufen von Oligodendrozyten kontrolliert (Ortega et al., 2012). Aufgrund dieser und weiterer teilweise nicht bekannter Interaktionen, wird NRG1 (Stefansson et al., 2002) und insbesondere eine Abnahme des NRG1-ErbB4 Signalweges (Barakat et al., 2010) mit Schizophrenie assoziiert.

Buxbaum et al. suchten bei einer kaukasischen Stichprobe Proteine, die mit dem NRG1-ErbB4-Signalweg interagieren. Es konnte gezeigt werden, dass MAGI Gerüstproteine mit ErbB-Rezeptoren und gleichzeitig PTPRZ interagieren, weshalb auf einen Einfluss von PTPRZ1 auf Schizophrenie geschlossen wurde. Es zeigten sich fünf SNPs die eine signifikante Assoziation aufwiesen und drei SNPs mit Tendenz zur Assoziation mit Schizophrenie (vgl. Tabelle 5.2). In der vorliegenden Studie konnten die meisten Ergebnisse hierzu nicht reproduziert werden. Es zeigte sich allerdings ein signifikantes Ergebnis beim Polymorphismus rs13241278 sowohl in dieser Studie als auch bei Buxbaum et al. (2008). Der Polymorphismus rs13241278 weist also nicht nur in der vorliegenden Studie einen signifikanten Zusammenhang zur Schizophrenie auf, sondern auch in einer weiteren vergleichbaren Studie. Der in dem hier untersuchten Kollektiv seltener bei Schizophrenie auftretende heterozygote Genotyp TC tritt zwar bei Buxbaum et al. (2008) genauso häufig bei kranken wie gesunden Probanden auf, der Genotyp TT zeigte sich jedoch sowohl in der UK, Irland-Stichprobe (SZgene, 2010), wie auch in dieser Studie bei Schizophrenie häufiger, was als Replikation zu werten ist. Unklar bleibt die Interpretation jedoch hinsichtlich einer klaren Verschiebung zu vermehrten homozygoten Genotypen bei Schizophrenie in dieser Stichprobe im Vergleich zu einem häufigeren Auftreten des selteneren Genotypen TT in der Studie von Buxbaum et al. Die Allelfrequenzen der Stichproben innerhalb der vorliegenden Arbeit und der Studie von Buxbaum et al. sind weitgehend ähnlich, weshalb man von einer guten Vergleichbarkeit sprechen kann. Buxbaum et al. untersuchten eine Stichprobe von 673 Patienten mit Schizophrenie, die wie in der vorliegenden Studie nach DSM-IV als schizophren diagnostiziert werden mussten, und 716 Kontrollprobanden, die zwar nach Alter, Geschlecht und Ethnizität gematcht wurden, jedoch im Gegensatz zu dieser Arbeit nicht auf psychiatrische Erkrankungen gescreent wurden. Die Genotypisierung erfolgte auch mit Hilfe von MassARRAY und iPLEX der Firma Sequenom und um die Genauigkeit der Messung zu verbessern,

wurden die Proben mit der CEU-HapMap-Stichprobe verglichen (Buxbaum et al., 2008), was auch in der vorliegenden Studie erfolgte (siehe Kapitel 5.3.1). Die Stichprobengröße unterschied sich zur vorliegenden Studie also vor allem auf Seite der Kontrollgruppe, wobei hier mit 1295 ein größerer Pool verwendet wurde. Fraglich ist, ob das fehlende Screening auf psychiatrische Grunderkrankungen bei Buxbaum et al. die Studie verfälschen könnte.

In der Studie von Ito et al. (2008) mit der Untersuchung eines japanischen Kollektivs konnten die Ergebnisse nicht verifiziert werden. Dies kann sich jedoch mit dem Vergleich der Allelfrequenzen in der Normalbevölkerung der jeweiligen Ethnizitäten erklären lassen (HapMap, 2013). Es wurden alle SNPs der vorliegenden Studie untersucht, wobei für keines ein Zusammenhang mit Schizophrenie hergestellt werden konnte. Die Allelfrequenzen unterscheiden sich zwischen dieser Studie und Ito et al. (2008), was sich auf die unterschiedliche Ethnizität der Probanden zurückführen lässt. Die Genotypisierung erfolgte im Gegensatz zu dieser Studie mit TaqMan 50-exonuclease *allelic discrimination assay* (Applied Biosystems Japan Ltd., Tokyo, Japan) und ABI PRISM 7900 Sequence Detector System (Applied Biosystems). Die Stichprobe bestand aus 576 Patienten, die mithilfe von DSM-IV diagnostiziert wurden, und 768 Kontrollprobanden, welche gematcht und auf psychiatrische Erkrankungen hin gescreent wurden. Außerdem wurden die Allelfrequenzen mit der HapMap JPT-Stichprobe abgeglichen.

Allerdings zeigten Untersuchungen an einer weiteren kaukasischen Population ebenso wenig signifikante Ergebnisse, wobei in dieser Stichprobe andere Polymorphismen als in der vorliegenden Studie untersucht wurden (vgl. Tabelle 5.2) (Jungerius et al., 2008). Hierbei handelte es sich um eine vergleichbare Stichprobe von 310 durch DSM-IV diagnostizierten Schizophreniepatienten und insgesamt 880 holländischen Kontrollprobanden. Diese wurden, wie in der vorliegenden Studie, mit der CEU-HapMap Stichprobe abgeglichen. Es wird nicht klar, ob die Kontrollprobanden gematcht und auf psychiatrische Erkrankungen gescreent wurden. Weiterhin unterschied sich die Genotypisierung die Jungerius et al. (2008) mit GoldenGate Assay und Illumina BeadStation 500 GX (Illumina Inc.) durchführten. Allerdings wird auf keine der hier untersuchten Polymorphismen eingegangen,

Diskussion

weshalb ein Vergleich erschwert wird. Die auf PTPRZ1 liegenden SNPs, welche bei Jungerius et al. (2008) untersucht werden, weisen keinen Zusammenhang mit Schizophrenie auf.

Tabelle 5.2 Zusammenfassende Darstellung der signifikanten und tendenziellen Ergebnisse der vorliegenden Studie im Vergleich mit weiteren Studien

Marker	Vorliegende Studie	UK, Ireland (Buxbaum et al., 2008)	Holland (Jungerius et al., 2008)
rs6466808	-	A-Allel ↑↑ ¹	n. a.
rs10278079	-	G-Allel ↑↑	n. a.
rs1196471	n. a.	C-Allel ↑↑	n. a.
rs2693657	n. a.	A-Allel ↑↑	n. a.
rs1147497	-	G-Allel ↑	n. a.
rs1147489	n. a.	G-Allel ↑	-
rs13241278	Genotyp TC ↓↓ (p=0,047), TT ↑	T-Allel ↑↑	n. a.
rs1147502	n. a.	T-Allel ↑↑	-
rs1206381	-	C-Allel ↑	n. a.

↓↓ = Genotyp/Allel signifikant seltener bei Schizophrenie, ↑↑ = Genotyp/Allel signifikant häufiger bei Schizophrenie, ↑ = Trend zu häufigerem Auftreten des Allel/Genotyps bei Schizophrenie

Der Polymorphismus rs13241278 liegt in einer intronischen Region des PTPRZ1-Gens. Es kommt dabei zu einem Austausch der Base Cytosin (C) zu Thymin (T). Da es sich jedoch nicht um eine kodierende Region handelt, liegt kein Aminosäurenaustausch vor. Es ist also keine bekannte physiologische Funktion betroffen, weshalb hierbei nicht von einem funktionellen Polymorphismus gesprochen wird (NCBI, 2013a). Trotzdem können auch intronische SNPs Veränderung der Genfunktion zur Folge haben. Dies geschieht, wenn sich die SNPs im Kopplungsungleichgewicht mit einer echten funktionellen Variante befinden. Auch über Veränderungen des Spleißens der mRNA, Veränderungen der Sekundärstruktur der DNA im Bereich des SNPs, Veränderungen der Bindung von Transkriptionsfaktoren, oder Veränderungen der DNA-Methylierung können intronische Polymorphismen Genexpression und/oder –funktion beeinflussen.

Die Heritabilität von Schizophrenie scheint auf einem sehr komplexen und heterogenen genetischen Grundgerüst zu basieren, was die nur schwach

ausgeprägten Ergebnisse in den Untersuchungen dieser und anderer Studien erklären kann. Schizophrenie zeigt sich bisher als multifaktoriell und polygenetisch vererbte Erkrankung (Lichtermann et al., 2000; Risch et al., 1990), bei der viele verschiedene Polymorphismen, ihre Kopplungsungleichgewichte (Ng et al., 2008; Tandon et al., 2008) und epigenetische Faktoren (Bale et al., 2010; Maric et al., 2012; Mill et al., 2008) eine Rolle spielen. Es ist durchaus möglich, dass der in dieser Studie signifikante Polymorphismus rs13241278 eine Rolle bei der Schizophrenie spielt.

5.2 Interpretation der Ergebnisse der Assoziationsstudie zu kognitive Fähigkeiten

Auch Intelligenz und Kognition stellen Merkmale dar, mit welchen trotz ihrer hohen Erblichkeit kein einzelner Genlocus replizierbar assoziiert werden konnte (Deary et al., 2009). Es handelt sich hier ebenfalls um eine polygenetische Vererbung verschiedener SNPs oder CNVs und dem Kopplungsungleichgewicht zwischen diesen und anderen, teils unbekannten Variablen (Davies et al., 2011). Das in dieser Arbeit untersuchte PTPRZ1-Gen wirkt sich auf die ZNS-Entwicklung insbesondere die Entwicklung und Reparatur von Oligodendrozyten aus (Harroch et al., 2002; Lamprianou et al., 2011; McClain et al., 2012; Sim et al., 2006). Eine weitere Verbindung von PTPRZ1 und Kognition wurde über den Einfluss von PTPRZ1 auf RhoGAP (Tamura et al., 2006) und auch Pleiotrophin (Pavlov et al., 2002) gefunden. RhoGAP wird von PTPRZ dephosphoryliert und aktiviert die Rho GTPase, wodurch die Hippocampus-abhängige Gedächtnisentwicklung beeinflusst wird (Tamura et al., 2006). Auch Pleiotrophin (=PTN oder *heparin-binding growth-associated molecule* HB-GAM) ist ein Ligand der Phosphatase und wirkt sich auf die Regulation der hippocampalen Langzeitpotenzierung aus (Pavlov et al., 2002). Ebenso kann über die Interaktion mit NRG1 eine Verbindung zwischen Kognition und dem PTPRZ1-Gen hergestellt werden. PTPRZ1 beeinflusst die NRG1-Signalwege (Buxbaum et al., 2008). NRG1 hat Einfluss auf Langzeitpotenzierung (Duffy et al., 2010), Oligodendrozyten (Ortega et al., 2012) und Synapsenplastizität (Corfas et al., 2004), welche nicht nur mit Schizophrenie, sondern auch mit Kognition in Verbindung

gebracht werden (Malenka et al., 2004; Martin et al., 2000). Es liegt daher nahe, das PTPRZ1-Gen auf einen Zusammenhang mit Intelligenz und Kognition zu testen.

Bisher wurden keine vergleichbaren Studien zur Assoziation von PTPRZ1-Gen Polymorphismen mit Kognition veröffentlicht. In GWAS in Verbindung mit Intelligenz konnten bisher nach Korrektur für multiples Testen keine Zusammenhänge mit dem PTPRZ1-Gen herausgestellt werden (Butcher et al., 2008; Chabris et al., 2012; Davies et al., 2011). In dieser Arbeit, in der Genotypen mit den Leistungen im HAWIE-R verknüpft wurden, zeigten sich mehrere tendenzielle und eine signifikante Assoziation (vgl. Tabelle 5.1) mit dem Handlungs- IQ bzw. entsprechenden Subtests, jedoch für keinen der untersuchten SNPs und Haplotypen ein Haupteffekt.

Sowohl rs6466808, rs10278079, rs1147497, zeigten eine tendenzielle Assoziation zur Leistung beim Handlungs-IQ, wobei Träger des selteneren Genotypen im Mittel bessere Leistungen aufwiesen. Bei rs1206381 konnte eine signifikante Assoziation gefunden werden, Träger des selteneren Genotyps CC zeigten hierbei eine bessere Leistung.

rs1147497, rs1206381 waren zusätzlich tendenziell mit Handlungssubtest Bilderordnen assoziiert.

rs1206381 zeigte auch Tendenz zur Assoziation mit Gesamt IQ.

Der Haplotyp AG, bestehend aus den SNPs rs6466808 und rs10278079, zeigte tendenziell bessere Leistungen im Handlungsteil des HAWIE-R. Dies stimmt mit den Untersuchungen der Einzel SNPs überein, da die entsprechenden Allele bei besseren Leistungen häufiger sind.

Studien, die sich direkt mit dem Zusammenhang des PTPRZ1-Gens mit Intelligenz befassen, sind bisher nicht veröffentlicht. Es gab jedoch in Studien mit transgenen Mäusen Ergebnisse, die auf einen Zusammenhang hindeuten. Bei der Untersuchung von PTPRZ1-defizienten Mäusen konnte gezeigt werden, dass PTPRZ1 die Modulation der Rho GTPase Aktivität über die Dephosphorylierung von RhoGAP

beeinflusst (Tamura et al., 2006). Wird RhoGAP nicht dephosphoryliert, kommt es nicht zur Inhibition der Rho GTPase, wodurch die Regulation der neuronalen Morphogenese gestört wird (Luo, 2000). Bei den Knock-out Mäusen kam es zu einer Störung des kontextabhängigen Angsterlernens, das vom Hippocampus reguliert wird. Es wurde geschlussfolgert, dass PTPRZ1 eine wichtige Rolle in der Hippocampus-abhängigen Gedächtnisformation einnimmt (Tamura et al., 2006). In einer Studie mit PTN-defizienten und –überexprimierenden Mäusen wurde statiert, dass bei geringer PTN Aktivität Langzeitpotenzierung (=LTP) verbessert war. PTN inaktiviert PTPRZ (Meng et al., 2000) und es wird angenommen, dass darüber auf die LTP vermittelt wird, welche mit Hippocampus-abhängigem Lernen und Gedächtnis verknüpft wird (Pavlov et al., 2002). Bei der Untersuchung von PTPRZ-defizienten Mäusen mit einer demyelinisierenden Erkrankung wurde festgestellt, dass die Genesung der defizienten Mäuse beeinträchtigt war. Außerdem wurde dargestellt, dass PTPRZ1 spezifisch in remyelinisierenden Oligodendrozyten von Multiple Sklerose-Läsionen auftritt (Harroch et al., 2002). Aufgrund der Studienlage kann angenommen werden, dass es sich bei PTPRZ1 um ein Gen handelt, dass wichtig für die Entwicklung und Reparaturmechanismen des zentralen Nervensystems insbesondere der Oligodendrogenese ist (Faissner et al., 2006; Lamprianou et al., 2011).

5.3 Diskussion der Methoden

5.3.1 Ethnische Abstammung

Bei genetischen Untersuchungen muss die ethnische Herkunft der Studienteilnehmer berücksichtigt werden, da in unterschiedlichen Populationen Allel- und Genotyp-Frequenzen stark variieren können. Populationsstratifikation kann zu falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen führen, deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit nur Studienteilnehmer eingeschlossen, die deutscher Abstammung (Eltern und Großeltern deutsch), also kaukasisch, waren. Es ist für die Validität der Studie wichtig, die Allel- und Genotypverteilung mit der Durchschnittsbevölkerung zu vergleichen (Tabelle 5.3). Diese Durchschnittswerte werden zum Beispiel vom International HapMap Project zur Verfügung gestellt. Dieses Projekt ist eine

Zusammenarbeit von verschiedenen wissenschaftlichen Forschungsgruppen und Unternehmen aus Kanada, China, Japan, Nigeria, Großbritannien und den USA, die es sich zur Aufgabe gemacht haben eine offen zugängliche Haplotyp-Karte zu entwickeln. Es werden hierzu die Variationen der Muster der menschlichen DNA in verschiedenen Populationen aufgelistet (HapMap, 2013). Die Vergleichspopulation für die vorliegende Studie ist die CEU-Population, der Einwohner der USA mit europäischen Vorfahren.

Die Verteilung von Genotypen und Allelen in dieser Studie sind mit der Verteilung in der HapMap CEU Stichprobe vergleichbar (Tabelle 5.3). Dies spricht dafür, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie als repräsentativ für kaukasische Populationen gelten können. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass sowohl Schizophrenie als auch Intelligenz polygen vererbt werden. Dabei sind außerdem nicht nur genetische Faktoren wichtig, sondern auch Umwelteinflüsse. Die genetischen Faktoren wiederum beschränken sich nicht nur auf einzelne Polymorphismen, sondern sind auch abhängig von der Interaktion zwischen diesen Markern, Kopplungsungleichgewichten und spezifischen (Umwelt-)Einflüssen auf bestimmte Gene (Nisbett et al., 2012; Plomin et al., 2004). Aus diesen Gründen lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse in Studien mit den gleichen Populationen erklären, zum Beispiel die Unterschiede der vorliegenden Studie mit der Studie von Buxbaum et al. (2008).

5.3.2 Diagnoseverfahren und Einschlusskriterien

Die Ergebnisse von Studien werden maßgeblich von den Ein- und Ausschlusskriterien der Probandengruppen beeinflusst. Deshalb wurden in dieser Studie strenge Kriterien eingehalten. Als besonders wichtig wurden die psychische Gesundheit der Kontrollprobanden und die tatsächliche Erkrankung an Schizophrenie in der Patientengruppe angesehen.

Diskussion

Tabelle 5.3: Vergleich der Genotyp- und Allel-Frequenzen der HapMap (HapMap, 2013) und 1000Genomes (1000Genomes, 2014) Stichproben und der vorliegenden Studie

rs6466808	Genotypverteilung			Allelverteilung	
	AA	AG	GG	A	G
Diese Studie	0,126	0,460	0,414	0,356	0,644
HapMap CEU ¹	0,100	0,517	0,383	0,358	0,642
HapMap CHB ²	0,156	0,467	0,378	0,389	0,611
HapMap JPT ³	0,044	0,489	0,467	0,289	0,711
HapMap YRI ⁴	0,138	0,328	0,534	0,302	0,698
rs10278079	GG	GA	AA	G	A
Diese Studie	0,110	0,446	0,444	0,333	0,667
HapMap CEU	0,035	0,579	0,386	0,325	0,675
HapMap CHB	0,132	0,421	0,447	0,342	0,658
HapMap JPT	0,048	0,500	0,452	0,298	0,702
HapMap YRI	0,167	0,370	0,463	0,352	0,648
rs13241278	TT	TC	CC	T	C
Diese Studie	0,223	0,495	0,282	0,470	0,530
1000Genomes ⁵ CEU	0,242	0,485	0,273	0,485	0,515
1000Genomes CHB	0,078	0,272	0,650	0,214	0,786
1000Genomes JPT	0,096	0,404	0,500	0,298	0,702
1000Genomes YRI	0,009	0,204	0,787	0,111	0,889
rs1147497	GG	GT	TT	G	T
Diese Studie	0,169	0,490	0,341	0,414	0,586
HapMap CEU	0,117	0,517	0,367	0,375	0,625
HapMap CHB	0,111	0,578	0,311	0,400	0,600
HapMap JPT	0,133	0,378	0,489	0,322	0,678
HapMap YRI	0,250	0,550	0,200	0,525	0,475
rs1206381	CC	CA	AA	C	A
Diese Studie	0,179	0,485	0,336	0,421	0,578
HapMap CEU	0,067	0,567	0,367	0,350	0,650
HapMap CHB	0,116	0,535	0,349	0,384	0,616
HapMap JPT	0,093	0,395	0,512	0,291	0,709
HapMap YRI	0,383	0,467	0,150	0,617	0,383

¹CEU: Einwohner aus Utah (USA) mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa, ²CHB: Han Chinesen aus Peking, ³JPT: Japaner aus Tokyo, ⁴YRI: Yoruba aus Ibadan in Nigeria, ⁵In HapMap nicht vorhanden.

Die Kontrollgruppe wurde einem mehrstufigen Verfahren, von mündlicher über schriftlicher Befragung zu neuropsychiatrischen Tests (MMST, SKID, FHAM, LEBI), unterzogen. Dies sollte durch mehrmaliges Überprüfen gewährleisten, dass weder die Probanden, noch ihre Angehörigen an neuropsychiatrischen Erkrankungen litten. Eine solche Untersuchung fand bei der vergleichbaren Studie (Buxbaum et al., 2008)

nicht statt. Es könnte also sein, dass sich die Ergebnisse deshalb unterscheiden, weil in der Referenzstudie eventuell Kontrollprobanden eingeschlossen wurden, die entweder bereits an Schizophrenie litten oder ein erhöhtes familiäres Risiko für schizophrene Erkrankungen hatten. Diese Probanden könnten dadurch dieselben Variationen des PTPRZ1-Gens aufweisen wie die Patientengruppe, was zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen würde. Es wird beispielsweise angenommen, dass Angehörige von Erkrankten ein höheres Risiko haben, an Schizophrenie zu erkranken, als die Allgemeinbevölkerung (Gottesman, 1991; Kendler et al., 1993).

Die Gruppe der Patienten musste nach den DSM-IV Kriterien an Schizophrenie, jedoch an keiner anderen psychiatrischen Erkrankung leiden. Allerdings zeigt sich innerhalb dieser Grenzen gerade bei Schizophrenie ein sehr heterogenes Krankheitsbild, dem eventuell auch unterschiedliche Genotypen zugrunde liegen können (Lee et al., 2012), was die Attributierung der Krankheit an einzelne Polymorphismen erschwert.

Patienten mit Schizophrenie leiden unter kognitiven Einschränkungen, was zu schlechterem Abschneiden bei kognitiven Leistungstests führen kann (Irani et al., 2011; Keefe et al., 2005). Auch Major Depression kann zu Veränderung von Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Informationsverarbeitung führen (Foland-Ross et al., 2012; Joormann et al., 2008; Kircanski et al., 2012). Verschiedene Arten von Substanzmissbrauch und -abhängigkeit können zu Abnahme der kognitiven Leistung führen (Gould, 2010; Hayes et al., 2012; Ornstein et al., 2000; Thomasius et al., 2006). Deshalb war es für den Assoziationsteil der Studie mit der kognitiven Leistung im HAWIE-R wichtig, neuropsychiatrisch Gesunde und Kranke unterscheiden zu können und Probanden mit Abhängigkeiten auszuschließen.

Kontroll- und Patientengruppe wurden in dieser Studie soweit wie möglich gematcht. Die Kontrollen waren mit 46,24 Jahren im Durchschnitt jedoch älter als die durchschnittlich 37,56 Jahre alten Schizophreniepatienten. Auch in der Geschlechtsverteilung gab es, mit 34,1% Frauen in der Patientengruppe und 54,3% weiblichen Kontrollprobanden, Unterschiede. Ein weiterer Einflussfaktor auf die Ergebnisse könnte in der Bildung der Probanden liegen. In der Kontrollgruppe waren

44,6% der Probanden Abiturienten, in der Gruppe der Patienten nur 31,1%. Aus diesem Grund wurden Alter, Geschlecht und Bildungsstand als Covariablen in die Auswertung mit eingeschlossen.

5.3.3 Intelligenzdiagnostik

Zur eigentlichen Messung der kognitiven Fähigkeiten wurde in der vorliegenden Arbeit der Hamburg-Wechsler Intelligenztest, Revision 1991 (HAWIE-R) verwendet. Hierbei handelt es sich um einen noch sehr häufig eingesetzten Intelligenztest (Satzger et al., 2002), und dies obwohl es bereits weitere Revisionen (Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, WIE) gibt. WIE und HAWIE-R korrelieren auf der Gesamt-IQ-Ebene hoch bis sehr hoch und es besteht eine inhaltliche Äquivalenz (Erzberger et al., 2010). Der HAWIE-R entspricht dem englischsprachigen *Wechsler Adult Intelligence Scale Revised* (WAIS-R) von Wechsler. Er wurde an 2055 westdeutschen Personen auf Basis der klassischen Testtheorie normiert (Tewes, 1994). Besonders gut eignet sich der HAWIE-R zur Diskrimination in niedrigen und mittleren Intelligenzbereichen, eingeschränkt repräsentativ ist er in den Extrembereichen der Intelligenz und bei hohem Alter der Probanden (Satzger et al., 2002). Im HAWIE-R werden neben der allgemeinen Intelligenz g im Verbalteil vor allem fluide Intelligenz, also erworbenes Wissen, und im Handlungsteil vorwiegend kristalline Intelligenz, also vererbte durchgängig vorhandene Intelligenz, untersucht. Um altersabhängige Unterschiede auszugleichen, werden die Ergebnisse mit den durchschnittlichen Leistungen in der bestimmten Altersstufe verglichen. Es handelt sich bei dem Test um eine geschlechtsfreie Konstruktion, so dass Tests in denen weibliche oder männliche Probanden besser oder schlechter abschneiden könnten nicht aufgenommen werden (Tewes, 1994).

Der Test weist eine hohe Reliabilität, vor allem im Sinne der internen Konsistenz und Stabilität auf (Tewes, 1994; Wechsler, 1981). Diese Reliabilität lässt sich jedoch nicht auf die Varianz in Folge von Administrationsfehlern durch den Testenden und Auswertenden ausweiten (Ryan et al., 1983). Der Interviewer hat die Möglichkeit, vor allem im Verbalteil, die Qualität der Antworten zu bewerten und somit auf die Punktevergabe Einfluss zu nehmen (Tewes, 1994). Diese Bewertung ist zwar nötig,

kann aber die Testergebnisse verfälschen (Ryan et al., 1983; Slate et al., 1993). Um die Unterschiede in der Bewertung durch unterschiedliche Interviewer möglichst klein zu halten, wurden alle Interviewer intensiv eingeführt und von der Studienleitung geprüft. In den Subtests des Verbalteils mit freien Antworten lässt sich jedoch eine gewisse Subjektivität kaum vermeiden.

Weitere Einflussfaktoren auf das individuelle Abschneiden der Probanden sind beispielsweise der Ort, die Tageszeit und die Motivation der Probanden. Um diesen Einfluss möglichst gering zu halten wurden alle Probanden in hellen, ruhigen Räumen des Klinikums getestet und genügend Getränke und gegebenenfalls Snacks zur Verfügung gestellt. Als weitgehend unbeeinflussbar muss die Motivation und die emotionale Situation, beispielsweise Angst vor Krankenhäusern, angesehen werden.

Als weitere Kritikpunkten kann die rein globale Abschätzung der Fähigkeiten, die nur das Denkergebnis, nicht jedoch den Prozess beurteilt und die fehlende kreative Komponente angeführt werden (Guthke et al., 1997).

Bei dem Vergleich unterschiedlicher Studien sowie von Polymorphismen innerhalb einer Studie ist es sehr wichtig auf eine einheitliche Art der Intelligenztests zu achten. Verschiedene Tests können unterschiedliche Schwierigkeiten aufweisen und erfordern dadurch unterschiedliche kognitive Leistungen, wodurch sich die Ergebnisse der Studien stark unterscheiden können (Wager et al., 2003).

5.4 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung deuten darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen dem PTPRZ1-Gen und sowohl Schizophrenie als auch Intelligenz (im speziellen mit Leistungen im Handlungsteil des HAWIE-R) geben könnte. Allerdings sind diese Resultate bisher kaum untersucht worden und eine Verifizierung und Replikation der Assoziation ist von Nöten. Dazu müssen die vorhandenen Marker weiter mit Hilfe von genomweiten Assoziationsstudien und Replikationsstudien untersucht werden. Besonders für die beiden hier auffälligen

Diskussion

SNPs, rs13241278 für Schizophrenie und rs1206381 für den Handlungs-IQ, sollte versucht werden die Ergebnisse zu replizieren.

Bei Untersuchungen von Schizophrenie stellt sich als Schwierigkeit die Heterogenität der Erkrankung dar. Es werden viele miteinander verwandte Störungen in diese Erkrankung eingegliedert. Dies könnte dazu führen, dass auch viele unterschiedliche Suszeptibilitätsgene und Genotypen, gefunden werden, die jedoch nur genetische Varianten bestimmter Störungen darstellen und nicht für schizophrene Patienten im Allgemeinen gültig sind. Um dem entgegenzuwirken könnten homogene Untergruppen, mit ähnlichen oder bestimmten Subtypen von Schizophrenie untersucht werden. So könnten Marker für die unterschiedlichen Ausprägungen und Phänotypen untersucht werden.

Um die Ergebnisse valide zu replizieren, sollten sie erst innerhalb der kaukasischen Population untersucht werden. Dabei sollten außerdem Einschlusskriterien und Art der Intelligenzmessung beachtet werden, um die Vergleichbarkeit der Daten sicherzustellen. Es wäre auch möglich, Untersuchungen zwischen verschiedenen Populationen zu vergleichen um herauszufinden, ob diese Assoziation populationsunabhängig oder spezifisch für die kaukasische Population ist.

Bei den gefundenen Assoziationen des PTPRZ1-Gens handelt es sich nur um kleine Teile des genetischen Mosaiks, das der Heritabilität von Intelligenz und Schizophrenie zugrunde liegt. Es sollten deshalb unbedingt weitere Studien zur Identifikation weiterer assoziierter Gene und Marker erfolgen.

In einem weiteren Schritt kann dann die funktionelle Relevanz der Marker untersucht werden. Es ist wichtig herauszustellen auf welche Weise die Polymorphismen die Assoziation bewirken. Dabei ist sowohl interessant, wie die intronischen Marker (wie hier untersucht) die Genexpression beeinflussen, als auch die Untersuchung von funktionellen Polymorphismen. Diese für Proteinveränderungen verantwortlichen SNPs sollten ebenso wie interagierende Genprodukte und Effektorproteine analysiert werden.

Diskussion

Die molekularen Pathways über welche die Marker wirken sollten ebenfalls erforscht werden. Beispielsweise wäre eine genaue Beleuchtung der Wirkungsweise von PTPRZ1 auf die Oligodendrogenese interessant, welche sich sowohl auf Lernen als auch auf Schizophrenie auswirkt. Auch der Einfluss auf hippocampale Funktionen sollte weiter verfolgt werden. Sollten sich besondere Suszeptibilitätsgene finden, können über die von ihnen beeinflussten Pathways weitere Gene gefunden werden, die über die Suszeptibilitätsgene auch auf den Phänotyp einwirken.

Sind die Wirkungsweisen der Gene und somit die Pathogenese der Erkrankungen bekannt, kann dies zur Evaluation von bereits vorhandenen sowie neuen, kausalen Therapien hilfreich sein. Das Wissen könnte dazu beitragen bei verschiedenen Genotypen die Medikation individuell anzupassen. Außerdem wären über frühere Diagnosestellung bessere Behandlungs- und Präventionsmöglichkeiten für die jeweiligen Genotypen denkbar.

6 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzungen und Fachbegriffe	Erklärung
3-HPA	3-Hydroxypicolinsäure
5-HT	5-Hydroxytryptophan
A	Adenin
A1	Allel 1
A2	Allel 2
AI	Allgemeine Intelligenz
BIS-Modell	Berliner Intelligenzstruktur Modell
C	Cytosin
CAT = Catalase	Katalase
CEU	Einwohner von Utah, USA
CHB	Han Chinesen aus Peking
CHC-Modell	Cattell-Horn-Carroll Modell
CNV = Copy Number Variation	Kopienzahlvariation
ddNTP	Didesoxyribonukleotidtriphosphat
De novo	Neu aufgetreten
Dementia Praecox	Vorzeitige Demenz
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonucleotidtriphosphat
DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders	Diagnostisches und statistisches Manual für geistige Erkrankungen
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ErbB	Gruppe von vier Rezeptor-Tyrosin-Kinasen
FHAM = Family History Assessment Module	Modul zur Untersuchung der Familiengeschichte
G	Guanin
g-Faktor	Generalfaktor
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
gc	Kristalline Intelligenz
gf	Fluide Intelligenz
GIT1 = G Protein-Coupled Receptor Kinase Interacting ArfGAP 1	G-Proteinverbundene Rezeptorkinase, mit ArfGAP 1 interagierend
GSMA = Genome Scan Meta Analysis	Statistischer Test
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
H₂O	Wasser
HAWIE-R	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision
HB-GAM	Heparin-bindendes wachstumsassoziiertes Molekül
HCL	Hydrochlorid

Abkürzungen und Fachbegriffe

HGFR = Hepatocyte Growth Factor Receptor	Hepatozytärer Wachstumsfaktorezeptor
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
IA	Intelligenzalter
ICD-10 = International Classification of Diseases	Internationale Klassifikation von Erkrankungen
IQ	Intelligenzquotient
JPT	Japaner aus Tokyo
k:m = spatial practical mechanical factor	Raum praktischer mechanischer Faktor
kB	Kilobasenpaar
LA	Lebensalter
LD = Linkage Disequilibrium	Kopplungsungleichgewicht
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
MAGI = Membrane Associated Guanylate Kinase	Membranassoziierte Guanylatzyklase
Major Group Factor	Gruppenfaktor
Minor Group Factor	Untergruppenfaktor
mM	Millimol
MMST	Mini Mentale State Test
MSP = Multiple Scan Probability	Statistischer Test
MW	Mittelwert
n	Anzahl
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRG1	Neuregulin 1
p	Signifikanzniveau
p-Faktor	Handlungsentelligenz
PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale	Positiv- und Negativesyndrom Skala
PASW = Predictive Analytics Software	Prädiktive analytische Software
PCR	Polymerasekettenreaktion
Phren (gr.)	Zwerchfell, Seele
Primary Mental Abilities	Primäre geistige Fähigkeiten
PTPRZ1	Protein Tyrosin Phosphatase, Rezeptortyp, Z Polypeptid 1
r	Korrelationskoeffizient
R²	Determinationskoeffizient
RhoGAP	Rho-GTPase aktivierendes Protein
RNA	Ribonukleinsäure
rpm = Revolutions per Minute	Umdrehungen pro Minute
RPTPβ	Rezeptorlike Protein Tyrosine Phosphatase
s-Faktor	Spezialfaktor

Abkürzungen und Fachbegriffe

Schizein (gr.)	Abspalten
SD = Standard Deviation	Standardabweichung
SHANK3 = SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3	SH3 und Ankyrin-Mehrfachwiederholungs-Domäne
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNP = Single Nucleotide Polymorphism	Einzelnukleotidpolymorphismus
T	Thymin
v-Faktor	Verbale Intelligenz
v:ed = verbal educational factor	Verbal erziehungsabhängiger Faktor
WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale Revised	Wechsler Erwachsenen Intelligenzskala, Revision
WBIS = Wechsler Bellevue Intelligence Scale	Wechsler Bellevue Intelligenz Skala
Well Flat Bottom Plate	Mikrotiterplatte
WIE	Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
WISC = Wechsler Intelligence Scale for Children	Wechsler Intelligenzskala für Kinder
WPPSI = Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence	Wechsler Intelligenzskala für Vor- und Grundschulkinder
YRI	Yoruba aus Ibadan, Nigeria
ZNS	Zentrales Nervensystem
α-CARP= Carbonic anhydrase alpha related protein	Carboanhydrase-α-ähnliches Protein
μl	Mikroliter
μM	Mikromolar
NO	Stickstoffmonoxid
HIF-2 = Hypoxia-inducible Factor 2	Hypoxie induzierender Faktor 2

7 Literaturverzeichnis

- 1000Genomes. (2014). Retrieved 09.12.2014, from http://browser.1000genomes.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:121626148-121627148;v=rs13241278;vdb=variation;vf=9427437
- Abi-Dargham, A., Moore, H. (2003). Prefrontal DA Transmission at D1 Receptors and the Pathology of Schizophrenia. *The Neuroscientist*, 9(5), 404-416.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 156(9), 1358-1366.
- Aleman, A., Kahn, R. S., Selten, J.-P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 60(6), 565-571.
- Amelang, M. (2006). *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung* (6., vollst. überarb. Aufl. ed.). Stuttgart: Kohlhammer.
- Amminger, G. P., Edwards, J., Brewer, W. J., Harrigan, S., McGorry, P. D. (2002). Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 54(3), 223-230.
- Anastasi, A. (1952). Review of "The Structure of Human Abilities" by Philip Vernon. *The American Journal of Psychology*, 65(1), 143-145.
- Ando, J., Ono, Y., Wright, M. J. (2001). Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behavior Genetics*, 31(6), 615-624.
- Arias, I., Sorlozano, A., Villegas, E., Luna, J. d. D., McKenney, K., Cervilla, J., Gutierrez, B., Gutierrez, J. (2012). Infectious agents associated with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*, 136(1-3), 128-136.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., Moffitt, T. E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, 325(7374), 1212-1213.
- Ashdown, H., Dumont, Y., Ng, M., Poole, S., Boksa, P., Luheshi, G. N. (2005). The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 11(1), 47-55.
- Badner, J., Gershon, E. S. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and. *Mol Psychiatry*, 7(4), 405-411.
- Bale, T. L., Baram, T. Z., Brown, A. S., Goldstein, J. M., Insel, T. R., McCarthy, M. M., Nemeroff, C. B., Reyes, T. M., Simerly, R. B., Susser, E. S., Nestler, E. J. (2010).

Literaturverzeichnis

- Early Life Programming and Neurodevelopmental Disorders. *Biol Psychiatry*, 68(4), 314-319.
- Balsamo, J., Leung, T., Ernst, H., Zanin, M. K., Hoffman, S., Lilien, J. (1996). Regulated binding of PTP1B-like phosphatase to N-cadherin: control of cadherin-mediated adhesion by dephosphorylation of beta-catenin. *The Journal of Cell Biology*, 134(3), 801-813.
- Barakat, A., Dean, B., Scarr, E., Evin, G. (2010). Decreased Neuregulin 1 C-terminal fragment in Brodmann's area 6 of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 124(1), 200-207.
- Barnes, T., Mutsatsa, S. H., Hutton, S., Watt, H., Joyce, E. (2006). Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 188(3), 237-242.
- Bartók, E., Berecz, R., Glaub, T., Degrell, I. (2005). Cognitive functions in prepsychotic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(4), 621-625.
- Binet, A. (1909). *Les idées modernes sur les enfants*. Paris: E. Flammarion.
- Binet, A., Anschütz, G. (1912). *Die neuen Gedanken über das Schulkind, Les idées modernes sur les enfants <dt.>*. Leipzig: Wunderlich.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*.
- Blöink, R., Tewes, U. (2005). *Die Struktur der Intelligenz im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene: HAWIE-III: ein Beitrag zur Konstruktvalidität*: Kovač.
- Boring, E. G. (1923). Intelligence as the Tests Test It. [Article]. *New Republic*, 35(444), 35-37.
- Bouchard, T. J. (2009). Genetic influence on human intelligence (Spearman's g): How much? *Annals of Human Biology*, 36(5), 527-544.
- Bouchard, T. J., McGue, M. (1981). Familial studies of intelligence: A review. *Science*, 212(4498), 1055-1059.
- Bouyain, S., Watkins, D. J. (2010). The protein tyrosine phosphatases PTPRZ and PTPRG bind to distinct members of the contactin family of neural recognition molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(6), 2443-2448.
- Bozikas, V. P., Andreou, C. (2011). Longitudinal Studies of Cognition in First Episode Psychosis: A Systematic Review of the Literature. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45(2), 93-108.

Literaturverzeichnis

- Bradbury, T., Miller, G. A. (1985). Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology, and. *Psychol Bull*, 98(3), 569-594 FAU - Bradbury, T N.
- Braw, Y., Sitman, R., Cohen, M., Berger, U., Lev-Ran, S., Segev, A., Bloch, Y., Levkovitz, Y. (2012). Remission of positive symptoms according to the "remission in Schizophrenia Working Group" criteria: A longitudinal study of cognitive functioning. *European Psychiatry*(0).
- Bresnahan, M., Begg, M. D., Brown, A., Schaefer, C., Sohler, N., Insel, B., Vella, L., Susser, E. (2007). Race and risk of schizophrenia in a US birth cohort: another example of health disparity? *International Journal of Epidemiology*, 36(4), 751-758.
- Brown, A., Bottiglieri, T., Schaefer, C. A., Quesenberry, C. P., Jr., Liu, L., Bresnahan, M., Susser, E. S. (2007). Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64(1), 31-39.
- Brown, A., Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational. *Am J Psychiatry*, 167(3), 261-280 LID - 210.1176/appi.ajp.2009.09030361 [doi].
- Bryson, G., Silverstein, M. L., Nathan, A., Stephen, L. (1993). Differential rate of neuropsychological dysfunction in psychiatric disorders. *Percept Mot Skills*, 76(1), 305-306.
- Burks, B. S. (1928). The relative influence of nature and nurture upon mental development; a comparative study of foster parent-foster child resemblance and true parent-true child resemblance. *Yearbook of the National Society for the Study of Education, Pt. I*, 219-316.
- Buss, A., Pech, K., Kakulas, B., Martin, D., Schoenen, J., Noth, J., Brook, G. (2009). NG2 and phosphacan are present in the astroglial scar after human traumatic spinal cord injury. *BMC Neurology*, 9(1), 32.
- Butcher, L. M., Davis, O. S. P., Craig, I. W., Plomin, R. (2008). Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. *Genes, Brain and Behavior*, 7(4), 435-446.
- Buxbaum, J. D., Georgieva, L., Young, J. J., Plescia, C., Kajiwar, Y., Jiang, Y., Moskvina, V., Norton, N., Peirce, T., Williams, H., Craddock, N. J., Carroll, L., Corfas, G., Davis, K. L., Owen, M. J., Harroch, S., Sakurai, T., O'Donovan, M. C. (2008). Molecular dissection of NRG1-ERBB4 signaling implicates PTPRZ1 as a potential schizophrenia susceptibility gene. [Article]. *Molecular Psychiatry*, 13(2), 162-172.
- Byne, W., Kidkardnee, S., Tatusov, A., Yiannoulos, G., Buchsbaum, M. S., Haroutunian, V. (2006). Schizophrenia-associated reduction of neuronal and oligodendrocyte numbers in the anterior principal thalamic nucleus. *Schizophr Res*, 85(1-3), 245-253.

Literaturverzeichnis

- Byrne, M., Agerbo, E., Bennedsen, B., Eaton, W. W., Mortensen, P. B. (2007). Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: A Danish national register based study. *Schizophr Res*, 97(1–3), 51-59.
- Byrne, M., Agerbo, E., Ewald, H., Eaton, W. W., Mortensen, P. B. (2003). Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry*, 60(7), 673-678.
- Cannon, M., Jones, P. B., Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, 159(7), 1080-1092.
- Cannon, T. D., Rosso, I. M., Hollister, J. M., Bearden, C. E., Sanchez, L. E., Hadley, T. (2000). A Prospective Cohort Study of Genetic and Perinatal Influences in the Etiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2), 351-366.
- Cantor-Graae, E., Selten, J.-P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*, 162(1), 12-24.
- Cardno, A. G., Gottesman, I. I. (2000). Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet*, 97(1), 12-17.
- Carroll, J. B. (1993). *Human cognitive abilities. a survey of factor-analytic studies* (1. publ. ed.). Cambridge: Cambridge Univ. Press.
- Caspi, A., Moffitt, T. E. (2006). Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. [10.1038/nrn1925]. *Nat Rev Neurosci*, 7(7), 583-590.
- Cattell, R. B. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology*, 54(1), 1-22.
- Chabris, C. F., Hebert, B. M., Benjamin, D. J., Beauchamp, J., Cesarini, D., van der Loos, M., Johannesson, M., Magnusson, P. K. E., Lichtenstein, P., Atwood, C. S., Freese, J., Hauser, T. S., Hauser, R. M., Christakis, N., Laibson, D. (2012). Most Reported Genetic Associations With General Intelligence Are Probably False Positives. *Psychological Science*, 23(11), 1314-1323.
- Chipuer, H. M., Rovine, M. J., Plomin, R. (1990). LISREL modeling: Genetic and environmental influences on IQ revisited. *Intelligence*, 14(1), 11-29.
- Cirillo, M., Seidman, L. J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment. *Neuropsychology Review*, 13(2), 43-77.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, Second Edition*: LAWRENCE ERLBAUM ASSOC Incorporated.

Literaturverzeichnis

- Comings, D. E., Wu, S., Rostamkhani, M., McGue, M., Iacono, W. G., Cheng, L. S. C., MacMurray, J. P. (2003). Role of the cholinergic muscarinic 2 receptor (CHRM2) gene in cognition. *Mol Psychiatry*, 8(1), 10-11.
- Corfas, G., Roy, K., Buxbaum, J. D. (2004). Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. [10.1038/nm1258]. *Nat Neurosci*, 7(6), 575-580.
- Dalman, C., Allebeck, P., Gunnell, D., Harrison, G., Kristensson, K., Lewis, G., Lofving, S., Rasmussen, F., Wicks, S., Karlsson, H. (2008). Infections in the CNS during childhood and the risk of subsequent psychotic. *Am J Psychiatry*, 165(1), 59-65.
- David, A. S., Prince, M. (2005). Psychosis following head injury: a critical review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(suppl 1), i53-i60.
- Davies, G., Tenesa, A., Payton, A., Yang, J., Harris, S. E., Liewald, D., Ke, X., Le Hellard, S., Christoforou, A., Luciano, M., McGhee, K., Lopez, L., Gow, A. J., Corley, J., Redmond, P., Fox, H. C., Haggarty, P., Whalley, L. J., McNeill, G., Goddard, M. E., Espeseth, T., Lundervold, A. J., Reinvang, I., Pickles, A., Steen, V. M., Ollier, W., Porteous, D. J., Horan, M., Starr, J. M., Pendleton, N., Visscher, P. M., Deary, I. J. (2011). Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic. *Mol Psychiatry*, 16(10), 996-1005.
- Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F., McGrath, J. (2003). A Systematic Review and Meta-analysis of Northern Hemisphere Season of Birth Studies in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29(3), 587-593.
- Davis, K., Kahn, R. S., Ko, G., Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148(11), 1474-1486.
- Deary, I., Johnson, W., Houlihan, L. (2009). Genetic foundations of human intelligence. *Hum Genet*, 126(1), 215-232.
- Degenhardt, L., Hall, W. (2006). Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *Can J Psychiatry*, 51(9), 556-565.
- Devlin, B., Daniels, M., Roeder, K. (1997). The heritability of IQ. *Nature*, 388(6641), 468-471.
- Dick, D., Aliev, F., Bierut, L., Goate, A., Rice, J., Hinrichs, A., Bertelsen, S., Wang, J., Dunn, G., Kuperman, S., Schuckit, M., Nurnberger, J., Jr., Porjesz, B., Begleiter, H., Kramer, J., Hesselbrock, V. (2006). Linkage Analyses of IQ in the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) Sample. *Behavior Genetics*, 36(1), 77-86.
- Dick, D., Aliev, F., Kramer, J., Wang, J., Hinrichs, A., Bertelsen, S., Kuperman, S., Schuckit, M., Nurnberger Jr, J., Edenberg, H., Porjesz, B., Begleiter, H., Hesselbrock, V., Goate, A., Bierut, L. (2007). Association of CHRM2 with IQ: Converging Evidence for a Gene Influencing Intelligence. *Behavior Genetics*, 37(2), 265-272.

Literaturverzeichnis

- Dickinson, D., Ragland, J. D., Gold, J. M., Gur, R. C. (2008). General and Specific Cognitive Deficits in Schizophrenia: Goliath Defeats David? *Biol Psychiatry*, 64(9), 823-827.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks. *Arch Gen Psychiatry*, 64(5), 532-542.
- Dobrosotskaya, I. Y., James, G. L. (2000). MAGI-1 Interacts with β -Catenin and Is Associated with Cell-Cell Adhesion Structures. *Biochem Biophys Res Commun*, 270(3), 903-909.
- Docherty, N. M., St-Hilaire, A., Aakre, J. M., Seghers, J. P. (2009). Life Events and High-Trait Reactivity Together Predict Psychotic Symptom Increases in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 638-645.
- Duffy, L., Cappas, E., Lai, D., Boucher, A. A., Karl, T. (2010). Cognition in transmembrane domain neuregulin 1 mutant mice. *Neuroscience*, 170(3), 800-807.
- Eastvold, A. D., Heaton, R. K., Cadenhead, K. S. (2007). Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophr Res*, 93(1-3), 266-277.
- Edmonds, C. J., Isaacs, E. B., Visscher, P. M., Rogers, M., Lanigan, J., Singhal, A., Lucas, A., Gringras, P., Denton, J., Deary, I. J. (2008). Inspection time and cognitive abilities in twins aged 7 to 17 years: Age-related changes, heritability and genetic covariance. *Intelligence*, 36(3), 210-225.
- Erzberger, C. S., Engel, R. R. (2010). Zur Äquivalenz der Normen des Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (WIE) mit denen des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene – Revision (HAWIE-R). *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 21(1), 25-37.
- Eysenck, H. J. (2007). *The structure and measurement of intelligence*. New Brunswick [u.a.]: Transaction Publishers.
- Faissner, A., Heck, N., Dobbertin, A., Garwood, J. (2006). DSD-1-Proteoglycan/Phosphacan and Receptor Protein Tyrosine Phosphatase-Beta Isoforms during Development and Regeneration of Neural Tissues. In M. Bähr (Ed.), *Brain Repair* (Vol. 557, pp. 25-53): Springer US.
- Fields, R. D., Araque, A., Johansen-Berg, H., Lim, S.-S., Lynch, G., Nave, K.-A., Nedergaard, M., Perez, R., Sejnowski, T., Wake, H. (2014). Glial Biology in Learning and Cognition. *The Neuroscientist*, 20(5), 426-431.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M., Clare, L. (2005). A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15(2), 73-95.
- First, M. B. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV* (4. ed. ed.). Washington, DC: American Psychiatric Assoc.

Literaturverzeichnis

- Flanagan, D. P. (2012). *Contemporary intellectual assessment. theories, tests, and issues* (3rd ed. ed.). New York [u.a.]: Guilford Press.
- Flanagan, D. P., McGrew. (1997). A cross-battery approach to assessing and interpreting cognitive abilities: Narrowing the gap between practice and science. In J. L. G. D. P. Flanagan, & P. L. Harrison (Ed.), *Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues*. New York: Guilford.
- Foland-Ross, L. C., Gotlib, I. H. (2012). Cognitive and Neural Aspects of Information Processing in Major Depressive Disorder: An Integrative Perspective. [10.3389/fpsyg.2012.00489]. *Frontiers in Psychology*, 3.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*, 39(06), 889-905.
- Freedman, D., Brown, A. S. (2011). The developmental course of executive functioning in schizophrenia. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(3), 237-243.
- Freeman, F. N. H., K. J.; Mitchell, B. C. . (1928). *The Influence of Environment on the Intelligence, School Achievement, and Conduct of Foster Children*: Public School Publishing Company.
- Fujikawa, A., Chow, J. P. H., Shimizu, H., Fukada, M., Suzuki, R., Noda, M. (2007). Tyrosine Phosphorylation of ErbB4 is Enhanced by PSD95 and Repressed by Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type Z. *Journal of Biochemistry*, 142(3), 343-350.
- Fujikawa, A., Fukada, M., Makioka, Y., Suzuki, R., Chow, J. P. H., Matsumoto, M., Noda, M. (2011). Consensus Substrate Sequence for Protein-tyrosine Phosphatase Receptor Type Z. *Journal of Biological Chemistry*, 286(43), 37137-37146.
- Fujikawa, A., Shirasaka, D., Yamamoto, S., Ota, H., Yahiro, K., Fukada, M., Shintani, T., Wada, A., Aoyama, N., Hirayama, T., Fukamachi, H., Noda, M. (2003). Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of *Helicobacter pylori*. [10.1038/ng1112]. *Nat Genet*, 33(3), 375-381.
- Funke, J., Vaterrodt, B. (2004). *Was ist Intelligenz?* (Orig.-Ausg., 2., überarb. Aufl. ed.). München: Beck.
- Furge, K. A., Zhang, Y.-W., Vande Woude, G. F. (2000). Met receptor tyrosine kinase: enhanced signaling through adapter proteins. [Article]. *Oncogene*, 19(49), 5582.
- Furth, H. G., Milgram, N. A. (1965). Verbal factors in performance on WISC similarities. *Journal of Clinical Psychology*, 21(4), 424-427.

Literaturverzeichnis

- Gage, N. L., Berliner, D. C. (1996). *Pädagogische Psychologie. Educational psychology* <dt.> (5., vollst. überarb. Aufl. ed.). Weinheim: Beltz, Psychologie-Verl.-Union.
- Galton, F. (1883). *Inquiries into human faculty and its development*: Macmillan.
- Gardner, H. (1983). *Frames of mind. the theory of multiple intelligences*. New York: Basic Books.
- Garwood, J., Heck, N., Reichardt, F., Faissner, A. (2003). Phosphacan Short Isoform, a Novel Non-proteoglycan Variant of Phosphacan/Receptor Protein Tyrosine Phosphatase- β , Interacts with Neuronal Receptors and Promotes Neurite Outgrowth. *Journal of Biological Chemistry*, 278(26), 24164-24173.
- Geyer, M. A., Vollenweider, F. X. (2008). Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends in Pharmacological Sciences*, 29(9), 445-453.
- Gilmore, J. H., Fredrik Jarskog, L. (1997). Exposure to infection and brain development: cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. *Schizophr Res*, 24(3), 365-367.
- Girard, S., Dion, P., Rouleau, G. (2012). Schizophrenia Genetics: Putting All the Pieces Together. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12(3), 261-266.
- Goldberg, T. E., Ragland, J. D., Torrey, E. F., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Weinberger, D. R. (1990). Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 47(11), 1066-1072.
- Gosso, M. F., Van Belzen, M., De Geus, E. J. C., Polderman, J. C., Heutink, P., Boomsma, D. I., Posthuma, D. (2006). Association between the CHRM2 gene and intelligence in a sample of 304 Dutch families. *Genes, Brain and Behavior*, 5(8), 577-584.
- Gottesman, I. I. (1991). Schizophrenia genesis: The origins of madness.
- Gould, T. J. (2010). Addiction and cognition. *Addict Sci Clin Pract*, 5(2), 4-14.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Heekeren, K., Neukirch, A., Stoll, M., Stock, C., Obradovic, M., Kovar, K. A. (2005). Psychological Effects of (S)-Ketamine and N,N-Dimethyltryptamine (DMT): A Double-Blind, Cross-Over Study in Healthy Volunteers. *Pharmacopsychiatry*, 38(06), 301-311.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., Mintz, J. (2000). Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the "Right Stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119-136.
- Groffmann, K.-J. (1964). Die Entwicklung der Intelligenzmessung. In R. Heiss (Ed.), *Psychologische Diagnostik* (2., unveränd. Auflage ed., pp. XX, 1058 S.). Göttingen: Hogrefe.

Literaturverzeichnis

Guilford, J. P. (1967). *The nature of human intelligence*. New York [u.a.]: McGraw-Hill.

Guilford, J. P. (1988). Some Changes in the Structure-of-Intellect Model. *Educational and Psychological Measurement*, 48(1), 1-4.

Gur, R., Nimgaonkar, V. L., Almasy, L., Calkins, M. E., Ragland, J. D., Pogue-Geile, M. F., Kanes, S., Blangero, J., Gur, R. C. (2007). Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of. *Am J Psychiatry*, 164(5), 813-819.

Guthke, J., Herzberg, P. Y., Tewes, U. (1997). Testrezension zu Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene—Revision 1991 (HAWIE-R). *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 18(1-2), 39-43.

Hagerstrand, D., Smits, A., Eriksson, A., Sigurdardottir, S., Olofsson, T., Hartman, M., Nister, M., Kalimo, H., Ostman, A. (2008). Gene expression analyses of grade II gliomas and identification of rPTPbeta/zeta. *Neuro Oncol*, 10(1), 2-9.

Haier, R. J., Jung, R. E., Yeo, R. A., Head, K., Alkire, M. T. (2004). Structural brain variation and general intelligence. *Neuroimage*, 23(1), 425-433.

Haijma, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C. M. P., Hulshoff Pol, H. E., Kahn, R. S. (2012). Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophrenia Bulletin*.

Hakak, Y., Walker, J. R., Li, C., Wong, W. H., Davis, K. L., Buxbaum, J. D., Haroutunian, V., Fienberg, A. A. (2001). Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(8), 4746-4751.

Hamshere, M. L., Walters, J. T. R., Smith, R., Richards, A. L., Green, E., Grozeva, D., Jones, I., Forty, L., Jones, L., Gordon-Smith, K., Riley, B., O'Neill, T., Kendler, K. S., Sklar, P., Purcell, S., Kranz, J., Morris, D., Gill, M., Holmans, P., Craddock, N., Corvin, A., Owen, M. J., O'Donovan, M. C. (2012). Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC. *Mol Psychiatry*.

HapMap. (2013) Retrieved 04.01.2013, 2013, from <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>

Haroutunian, V., Katsel, P., Dracheva, S., Stewart, D. G., Davis, K. L. (2007). Variations in oligodendrocyte-related gene expression across multiple cortical regions: implications for the pathophysiology of schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(04), 565-573.

Harroch, S., Furtado, G. C., Brueck, W., Rosenbluth, J., Lafaille, J., Chao, M., Buxbaum, J. D., Schlessinger, J. (2002). A critical role for the protein tyrosine phosphatase receptor type Z in functional recovery from demyelinating lesions. [Article]. *Nature Genetics*, 32(3), 411.

Literaturverzeichnis

- Hawkins, K. A., Addington, J., Keefe, R. S. E., Christensen, B., Perkins, D. O., Zipurksy, R., Woods, S. W., Miller, T. J., Marquez, E., Breier, A., McGlashan, T. H. (2004). Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophr Res*, 67(2–3), 115-122.
- Haworth, C. M. A., Wright, M. J., Luciano, M., Martin, N. G., de Geus, E. J. C., van Beijsterveldt, C. E. M., Bartels, M., Posthuma, D., Boomsma, D. I., Davis, O. S. P., Kovas, Y., Corley, R. P., DeFries, J. C., Hewitt, J. K., Olson, R. K., Rhea, S. A., Wadsworth, S. J., Iacono, W. G., McGue, M., Thompson, L. A., Hart, S. A., Petrill, S. A., Lubinski, D., Plomin, R. (2010). The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood. *Mol Psychiatry*, 15(11), 1112-1120.
- Hayes, S., Fortier, C., Levine, A., Milberg, W., McGlinchey, R. (2012). Implicit Memory in Korsakoff's Syndrome: A Review of Procedural Learning and Priming Studies. *Neuropsychology Review*, 22(2), 132-153.
- Ho, B., Alicata, D., Ward, J., Moser, D. J., O'Leary, D. S., Arndt, S., Andreasen, N. C. (2003). Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology. *Am J Psychiatry*, 160(1), 142-148.
- Hof, P. R., Haroutunian, V., Friedrich Jr, V. L., Byne, W., Buitron, C., Perl, D. P., Davis, K. L. (2003). Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 53(12), 1075-1085.
- Hofstätter, P. R. (1957). *Psychologie*. Frankfurt: Fischer.
- Holling, H., Preckel, F., Vock, M. (2004). *Intelligenzdiagnostik*. Göttingen [u.a.]: Hogrefe.
- Hollister, J., Laing, P., Mednick, S. A. (1996). Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults. *Arch Gen Psychiatry*, 53(1), 19-24.
- Hornke, L. F. (2011). *Leistungs-, Intelligenz- und Verhaltensdiagnostik* ([vollständ. Neuausg.] ed.). Göttingen [u.a.]: Hogrefe.
- Houlihan, L. M., Harris, S. E., Luciano, M., Gow, A. J., Starr, J. M., Visscher, P. M., Deary, I. J. (2009). Replication study of candidate genes for cognitive abilities: the Lothian Birth Cohort 1936. *Genes, Brain and Behavior*, 8(2), 238-247.
- Howes, O., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., Kapur, S. (2012). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for. *Arch Gen Psychiatry*, 69(8), 776-786.
- Iida, J., Ishizaki, H., Okamoto-Tanaka, M., Kawata, A., Sumita, K., Ohgake, S., Sato, Y., Yorifuji, H., Nukina, N., Ohashi, K., Mizuno, K., Tsutsumi, T., Mizoguchi, A., Miyoshi, J., Takai, Y., Hata, Y. (2007). Synaptic Scaffolding Molecule α Is a Scaffold To Mediate N-Methyl-d-Aspartate Receptor-Dependent RhoA Activation in Dendrites. *Mol Cell Biol*, 27(12), 4388-4405.

Literaturverzeichnis

- Ikeda, M., Aleksic, B., Kirov, G., Kinoshita, Y., Yamanouchi, Y., Kitajima, T., Kawashima, K., Okochi, T., Kishi, T., Zaharieva, I., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Ozaki, N., Iwata, N. (2010). Copy Number Variation in Schizophrenia in the Japanese Population. *Biol Psychiatry*, 67(3), 283-286.
- Ingason, A., Rujescu, D., Cichon, S., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Pietilainen, O. P. H., Buizer-Voskamp, J. E., Strengman, E., Francks, C., Muglia, P., Gylfason, A., Gustafsson, O., Olason, P. I., Steinberg, S., Hansen, T., Jakobsen, K. D., Rasmussen, H. B., Giegling, I., Moller, H. J., Hartmann, A., Crombie, C., Fraser, G., Walker, N., Lonnqvist, J., Suvisaari, J., Tuulio-Henriksson, A., Bramon, E., Kiemene, L. A., Franke, B., Murray, R., Vassos, E., Touloupoulou, T., Muhleisen, T. W., Tosato, S., Ruggeri, M., Djurovic, S., Andreassen, O. A., Zhang, Z., Werge, T., Ophoff, R. A., Rietschel, M., Nothen, M. M., Petursson, H., Stefansson, H., Peltonen, L., Collier, D., Stefansson, K., Clair, D. M. S. (2011). Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 16(1), 17-25.
- Ingraham, L. J., Kety, S. S. (2000). Adoption studies of schizophrenia. *Am J Med Genet*, 97(1), 18-22.
- Insel, B. J., Brown, A. S., Bresnahan, M. A., Schaefer, C. A., Susser, E. S. (2005). Maternal-fetal blood incompatibility and the risk of schizophrenia in offspring. *Schizophr Res*, 80(2-3), 331-342.
- Irani, F., Kalkstein, S., Moberg, E. A., Moberg, P. J. (2011). Neuropsychological Performance in Older Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis of Cross-sectional and Longitudinal Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 37(6), 1318-1326.
- ISC. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. [10.1038/nature08185]. *Nature*, 460(7256), 748-752.
- ISC, The International Schizophrenia Consortium, Stone, J. L., O'Donovan, M. C., Gurling, H., Kirov, G., Blackwood, D. H., Corvin, A., Craddock, N. J., Gill, M., Hultman, C., Lichtenstein, P., McQuillin, A., Pato, C. N., Ruderfer, D. M., Owen, M. J., St Clair, D., Sullivan, P. F., Sklar, P., Purcell, S. M., Stone, J. L., Korn, J., Macgregor, S., Morris, D. W., O'Dushlaine, C. T., Daly, M. J., Visscher, P. M., Holmans, P. A., Williams, N. M., Georgieva, L., Nikolov, I., Norton, N., Williams, H., Toncheva, D., Milanova, V., Thelander, E. F., Kenny, E., Waddington, J. L., Choudhury, K., Datta, S., Pimm, J., Thirumalai, S., Puri, V., Krasucki, R., Lawrence, J., Quested, D., Bass, N., Curtis, D., Crombie, C., Fraser, G., Kwan, S. L., Walker, N., Muir, W. J., McGhee, K. A., Pickard, B., Malloy, P., Maclean, A. W., Van Beck, M., Medeiros, H., Middleton, F., Carvalho, C., Morley, C., Fanous, A., Conti, D., Knowles, J. A., Ferreira, C. P., Macedo, A., Azevedo, M. H., Chambert, K. (2008). Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. [10.1038/nature07239]. *Nature*, 455(7210), 237-241.
- Ito, Y., Yamada, S., Takahashi, N., Saito, S., Yoshimi, A., Inada, T., Noda, Y., Ozaki, N. (2008). No association between the protein tyrosine phosphatase, receptor-type, Z Polypeptide 1 (PTPRZ1) gene and schizophrenia in the Japanese population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B(7), 1013-1018.

Literaturverzeichnis

- Jacobs, N., van Os, J., Derom, C., Thiery, E. (2007). Heritability of Intelligence. *Twin Research and Human Genetics*, 10(Supplement S1), 11-14.
- Jäger, A. O. (1982). Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells. *Diagnostica*, 28(3), 195-225.
- Jäger, A. O. (1984). Intelligenzstrukturforschung: Konkurrierende Modelle, neue Entwicklungen, Perspektiven. *Psychologische Rundschau*, 35(1), 21-35.
- Javitt, D. C. (2009). When Doors of Perception Close: Bottom-up Models of Disrupted Cognition in Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 5(1), 249-275.
- Javitt, D. C. (2010). Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 47(1), 4-16.
- Jensen, A. R. (1998). *The g factor: the science of mental ability*: Praeger.
- Johnson-Selfridge, M., Zalewski, C. (2001). Moderator Variables of Executive Functioning in Schizophrenia: Meta-Analytic Findings. *Schizophrenia Bulletin*, 27(2), 305-316.
- Joormann, J., Gotlib, I. H. (2008). Updating the contents of working memory in depression: Interference from irrelevant negative material. *Journal of Abnormal Psychology*, 117(1), 182-192.
- Joy, S., Fein, D., Kaplan, E., Freedman, M. (2001). Quantifying qualitative features of Block Design performance among healthy older adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16(2), 157-170.
- Joyce, E., Hutton, S. B., Mutsatsa, S. H., Barnes, T. R. E. (2005). Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 187, 516-522.
- Jung, R. E., Haier, R. J. (2007). The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci.*, 30(2), 135-154; discussion 154-187. Epub 2007 Jul 2026.
- Jungerius, B. J., Hoogendoorn, M. L. C., Bakker, S. C., van't Slot, R., Bardoel, A. F., Ophoff, R. A., Wijmenga, C., Kahn, R. S., Sinke, R. J. (2008). An association screen of myelin-related genes implicates the chromosome 22q11 PIK4CA gene in schizophrenia. [Article]. *Molecular Psychiatry*, 13(11), 1060-1068.
- Kaplan, E. (1995). *WAIS-R NI: WAIS-R as a Neuropsychological Instrument*: Psychological Corporation.
- Kaplan, J. S. (2012). The effects of shared environment on adult intelligence: A critical review of adoption, twin, and MZA studies. *Developmental Psychology*, 48(5), 1292-1298.

Literaturverzeichnis

- Karayiorgou, M., Simon, T. J., Gogos, J. A. (2010). 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. [10.1038/nrn2841]. *Nat Rev Neurosci*, 11(6), 402-416.
- Kaufman, A. S., Lichtenberger, E. O. (1999). *The essentials of WAIS-III assessment*: J. Wiley & Sons.
- Kaufman, A. S., Lichtenberger, E. O. (2005). *Assessing Adolescent and Adult Intelligence*: Wiley.
- Kawachi, H., Fujikawa, A., Maeda, N., Noda, M. (2001). Identification of GIT1/Cat-1 as a substrate molecule of protein tyrosine phosphatase ζ/β by the yeast substrate-trapping system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(12), 6593-6598.
- Kay, S. R., Fliszbein, A., Opfer, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276.
- Keefe, R. S. E., Eesley, C. E., Poe, M. P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 57(6), 688-691.
- Keefe, R. S. E., Harvey, P. D. (2012). Cognitive Impairment in Schizophrenia
- Novel Antischizophrenia Treatments. In M. A. Geyer & G. Gross (Eds.), (Vol. 213, pp. 11-37): Springer Berlin Heidelberg.
- Kendler, K., McGuire, M., Gruenberg, A. M., O'Hare, A., Spellman, M., Walsh, D. (1993). The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of. *Arch Gen Psychiatry*, 50(7), 527-540.
- Khandaker, G. M., Zimbron, J., Dalman, C., Lewis, G., Jones, P. B. (2012). Childhood infection and adult schizophrenia: A meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res*, 139(1-3), 161-168.
- Khashan, A., Abel, K. M., McNamee, R., Pedersen, M. G., Webb, R. T., Baker, P. N., Kenny, L. C., Mortensen, P. B. (2008). Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to. *Arch Gen Psychiatry*, 65(2), 146-152 LID - 110.1001/archgenpsychiatry.2007.1020 [doi].
- Kircanski, K., Joormann, J., Gotlib, I. H. (2012). Cognitive Aspects of Depression. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 3(3), 301-313.
- Kirkbride, J., Fearon, P., Morgan, C., Dazzan, P., Morgan, K., Tarrant, J., Lloyd, T., Holloway, J., Hutchinson, G., Leff, J. P., Mallett, R. M., Harrison, G. L., Murray, R. M., Jones, P. B. (2006). Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes. *Arch Gen Psychiatry*, 63(3), 250-258.

Literaturverzeichnis

- Kirov, G., Grozeva, D., Norton, N., Ivanov, D., Mantripragada, K. K., Holmans, P., Consortium, I. S., Consortium, t. W. T. C. C., Craddock, N., Owen, M. J., O'Donovan, M. C. (2009). Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 18(8), 1497-1503.
- Kirov, G., Pocklington, A. J., Holmans, P., Ivanov, D., Ikeda, M., Ruderfer, D., Moran, J., Chambert, K., Toncheva, D., Georgieva, L., Grozeva, D., Fjodorova, M., Wollerton, R., Rees, E., Nikolov, I., van de Lagemaat, L. N., Bayes, A., Fernandez, E., Olason, P. I., Bottcher, Y., Komiyama, N. H., Collins, M. O., Choudhary, J., Stefansson, K., Stefansson, H., Grant, S. G. N., Purcell, S., Sklar, P., O'Donovan, M. C., Owen, M. J. (2012). De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 17(2), 142-153.
- Knowles, E., David, A. S., Reichenberg, A. (2010). Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *Am J Psychiatry*, 167(7), 828-835 LID - 810.1176/appi.ajp.2010.09070937 [doi].
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*: Livingstone.
- Kraft, P., Palmer, C. G. S., Woodward, A. J., Turunen, J. A., Minassian, S., Paunio, T., Lonnqvist, J., Peltonen, L., Sinsheimer, J. S. (2004). RHD maternal-fetal genotype incompatibility and schizophrenia: extending the MFG test to include multiple siblings and birth order. *Eur J Hum Genet*, 12(3), 192-198.
- Krueger, N. X., Saito, H. (1992). A human transmembrane protein-tyrosine-phosphatase, PTP zeta, is expressed in brain and has an N-terminal receptor domain homologous to carbonic anhydrases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(16), 7417-7421.
- Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C.-F., Park, H.-J., Maier, S., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Shenton, M. E. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 41(1-2), 15-30.
- Kuhn, R., Cahn, C. H. (2004). Eugen Bleuler's Concepts of Psychopathology. *History of Psychiatry*, 15(3), 361-366.
- Lamprecht, R., LeDoux, J. (2004). Structural plasticity and memory. [10.1038/nrn1301]. *Nat Rev Neurosci*, 5(1), 45-54.
- Lamprianou, S., Chatzopoulou, E., Thomas, J.-L., Bouyain, S., Harroch, S. (2011). A complex between contactin-1 and the protein tyrosine phosphatase PTPRZ controls the development of oligodendrocyte precursor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(42), 17498-17503.
- Lappin, J. M., Morgan, K. D., Morgan, C., Dazzan, P., Reichenberg, A., Zanelli, J. W., Fearon, P., Jones, P. B., Lloyd, T., Tarrant, J., Farrant, A., Leff, J., Murray, R. M. (2007). Duration of untreated psychosis and neuropsychological function in first episode psychosis. *Schizophr Res*, 95(1-3), 103-110.

Literaturverzeichnis

- Larrabee, G. J., Lergen, J. W., Levin, H. S. (1985). Sensitivity of age-decline resistant ('hold') WAIS subtests to Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 7(5), 497-504.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L., Innis, R. (1999). Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry*, 46(1), 56-72.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, C. D., Erdos, J., McCance, E., Rosenblatt, W., Fingado, C., Zoghbi, S. S., Baldwin, R. M., Seibyl, J. P., Krystal, J. H., Charney, D. S., Innis, R. B. (1996). Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(17), 9235-9240.
- Lee, J., Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*, 114(4), 599-611.
- Lee, K. W., Woon, P. S., Teo, Y. Y., Sim, K. (2012). Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychoses: What have we learnt? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), 556-571.
- Lencz, T., Smith, C. W., McLaughlin, D., Auther, A., Nakayama, E., Hovey, L., Cornblatt, B. A. (2006). Generalized and Specific Neurocognitive Deficits in Prodromal Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 59(9), 863-871.
- Levinson, D. F., Duan, J., Oh, S., Wang, K., Sanders, A. R., Shi, J., Zhang, N., Mowry, B. J., Olincy, A., Amin, F., Cloninger, C. R., Silverman, J. M., Buccola, N. G., Byerley, W. F., Black, D. W., Kendler, K. S., Freedman, R., Dudbridge, F., Pe'er, I., Hakonarson, H., Bergen, S. E., Fanous, A. H., Holmans, P. A., Gejman, P. V. (2011). Copy number variants in schizophrenia: confirmation of five previous findings and. *Am J Psychiatry*, 168(3), 302-316 LID - 310.1176/appi.ajp.2010.10060876 [doi].
- Levy, J. B., Canoll, P. D., Silvennoinen, O., Barnea, G., Morse, B., Honegger, A. M., Huang, J. T., Cannizzaro, L. A., Park, S. H., Druck, T. (1993). The cloning of a receptor-type protein tyrosine phosphatase expressed in the central nervous system. *Journal of Biological Chemistry*, 268(14), 10573-10581.
- Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., Öngur, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*, 41(02), 225-241.
- Lewis, C. M., Levinson, D. F., Wise, L. H., DeLisi, L. E., Straub, R. E., Hovatta, I., Williams, N. M., Schwab, S. G., Pulver, A. E., Faraone, S. V., Brzustowicz, L. M., Kaufmann, C. A., Garver, D. L., Gurling, H. M. D., Lindholm, E., Coon, H., Moises, H. W., Byerley, W., Shaw, S. H., Mesen, A., Sherrington, R., O'Neill, F. A., Walsh, D., Kendler, K. S., Ekelund, J., Paunio, T., Lönngqvist, J., Peltonen, L., O'Donovan, M. C., Owen, M. J., Wildenauer, D. B., Maier, W., Nestadt, G., Blouin, J.-L., Antonarakis, S. E., Mowry, B. J., Silverman, J. M., Crowe, R. R., Cloninger, C. R., Tsuang, M. T., Malaspina, D.,

Literaturverzeichnis

- Harkavy-Friedman, J. M., Svrakic, D. M., Bassett, A. S., Holcomb, J., Kalsi, G., McQuillin, A., Brynjolfson, J., Sigmundsson, T., Petursson, H., Jazin, E., Zoëga, T., Helgason, T. (2003). Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part II: Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, 73(1), 34-48.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment*: Oxford University Press, USA.
- Li, B., Woo, R.-S., Mei, L., Malinow, R. (2007). The Neuregulin-1 Receptor ErbB4 Controls Glutamatergic Synapse Maturation and Plasticity. *Neuron*, 54(4), 583-597.
- Li, D., Collier, D. A., He, L. (2006). Meta-analysis shows strong positive association of the neuregulin 1 (NRG1) gene with schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 15(12), 1995-2002.
- Lichtermann, D., Karbe, E., Maier, W. (2000). The genetic epidemiology of schizophrenia and of schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250(6), 304-310.
- Lieberman, J., Kane, J. M., Alvir, J. (1987). Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 91(4), 415-433.
- Loehlin, J. C., Horn, J. M., Willerman, L. (1989). Modeling IQ Change: Evidence from the Texas Adoption Project. *Child Development*, 60(4), 993-1004.
- Loehlin, J. C., Horn, J. M., Willerman, L. (1997). Heredity, environment, and IQ in the Texas Adoption Project. In R. J. Sternberg & E. Grigorenko (Eds.), *Intelligence, heredity, and environment* (pp. 105– 125). Cambridge, England: Cambridge University Press.
- Lu, K. V., Jong, K. A., Kim, G. Y., Singh, J., Dia, E. Q., Yoshimoto, K., Wang, M. Y., Cloughesy, T. F., Nelson, S. F., Mischel, P. S. (2005). Differential Induction of Glioblastoma Migration and Growth by Two Forms of Pleiotrophin. *Journal of Biological Chemistry*, 280(29), 26953-26964.
- Luciano, M., Wright, M. J., Duffy, D. L., Wainwright, M. A., Zhu, G., Evans, D. M., Geffen, G. M., Montgomery, G. W., Martin, N. G. (2006). Genome-wide Scan of IQ Finds Significant Linkage to a Quantitative Trait Locus on 2q. *Behavior Genetics*, 36(1), 45-55.
- Luciano, M., Wright, M. J., Smith, G. A., Geffen, G. M., Geffen, L. B., Martin, N. G. (2001). Genetic covariance among measures of information processing speed, working memory, and IQ. *Behavior Genetics*, 31(6), 581-592.
- Luo, L. (2000). RHO GTPASES in neuronal morphogenesis. [10.1038/35044547]. *Nat Rev Neurosci*, 1(3), 173-180.
- MacLeod, A. K., Davies, G., Payton, A., Tenesa, A., Harris, S. E., Liewald, D., Ke, X., Luciano, M., Lopez, L. M., Gow, A. J., Corley, J., Redmond, P., McNeill, G., Pickles, A., Ollier, W., Horan, M., Starr, J. M., Pendleton, N., Thomson, P. A., Porteous, D. J.,

Literaturverzeichnis

- Deary, I. J. (2012). Genetic Copy Number Variation and General Cognitive Ability. *PLoS One*, 7(12), e37385.
- Malaspina, D., Harlap, S., Fennig, S., Heiman, D., Nahon, D., Feldman, D., Susser, E. S. (2001). Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58(4), 361-367.
- Malenka, R. C., Bear, M. F. (2004). LTP and LTD: An Embarrassment of Riches. *Neuron*, 44(1), 5-21.
- Maltby, J., Day, L., Macaskill, A. (2011). *Differentielle Psychologie, Persönlichkeit und Intelligenz*
Personality, individual differences and intelligence <dt.> (2., aktualisierte Aufl. [der engl. Ausg.] ed.). München: Pearson Studium.
- Marcelis, M., Navarro-Mateu, F., Murray, R., Selten, J. P., Van Os, J. (1998). Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in The. *Psychol Med*, 28(4), 871-879.
- March, D., Hatch, S. L., Morgan, C., Kirkbride, J. B., Bresnahan, M., Fearon, P., Susser, E. (2008). Psychosis and Place. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 84-100.
- Marchionini, D. M., Lehrmann, E., Chu, Y., He, B., Sortwell, C. E., Becker, K. G., Freed, W. J., Kordower, J. H., Collier, T. J. (2007). Role of heparin binding growth factors in nigrostriatal dopamine system development and Parkinson's disease. *Brain Res*, 1147(0), 77-88.
- Margraf, J. (2012). *Psychyrembel Psychiatrie, klinische Psychologie, Psychotherapie* (2., überarb. Aufl. ed.). Berlin [u.a.]: De Gruyter.
- Maric, N., Svrakic, D. M. (2012). Why schizophrenia genetics needs epigenetics: a review. *Psychiatr Danub*, 24(1), 2-18.
- Martin, S. J., Grimwood, P. D., Morris, R. G. M. (2000). Synaptic Plasticity and Memory: An Evaluation of the Hypothesis. *Annu Rev Neurosci*, 23(1), 649-711.
- Matarazzo, J. D., Eggert, D. (1982). *Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler*. Bern: Huber.
- Matheson, S. L., Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Carr, V. J. (2011). A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophr Res*, 133(1-3), 133-142.
- McCarthy, S. E., Makarov, V., Kirov, G., Addington, A. M., McClellan, J., Yoon, S., Perkins, D. O., Dickel, D. E., Kusenda, M., Krastoshevsky, O., Krause, V., Kumar, R. A., Grozeva, D., Malhotra, D., Walsh, T., Zackai, E. H., Kaplan, P., Ganesh, J., Krantz, I.

- D., Spinner, N. B., Roccanova, P., Bhandari, A., Pavon, K., Lakshmi, B., Leotta, A., Kendall, J., Lee, Y.-h., Vacic, V., Gary, S., Iakoucheva, L. M., Crow, T. J., Christian, S. L., Lieberman, J. A., Stroup, T. S., Lehtimäki, T., Puura, K., Haldeman-Englert, C., Pearl, J., Goodell, M., Willour, V. L., DeRosse, P., Steele, J., Kassem, L., Wolff, J., Chitkara, N., McMahon, F. J., Malhotra, A. K., Potash, J. B., Schulze, T. G., Nothen, M. M., Cichon, S., Rietschel, M., Leibenluft, E., Kustanovich, V., Lajonchere, C. M., Sutcliffe, J. S., Skuse, D., Gill, M., Gallagher, L., Mendell, N. R., Craddock, N., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Shaikh, T. H., Susser, E., DeLisi, L. E., Sullivan, P. F., Deutsch, C. K., Rapoport, J., Levy, D. L., King, M.-C., Sebat, J. (2009). Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. [10.1038/ng.474]. *Nat Genet*, 41(11), 1223-1227.
- McClain, C. R., Sim, F. J., Goldman, S. A. (2012). Pleiotrophin Suppression of Receptor Protein Tyrosine Phosphatase- β/ζ Maintains the Self-Renewal Competence of Fetal Human Oligodendrocyte Progenitor Cells. *The Journal of Neuroscience*, 32(43), 15066-15075.
- McClellan, J. M., Susser, E., King, M.-C. (2007). Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *The British Journal of Psychiatry*, 190(3), 194-199.
- McDaniel, M. A. (2005). Big-brained people are smarter: A meta-analysis of the relationship between in vivo brain volume and intelligence. *Intelligence*, 33(4), 337-346.
- McGue, M., Bouchard, T. J., Jr., Iacono, W. G., Lykken, D. T. (1993). Behavioral genetics of cognitive ability: A life-span perspective. In R. Plomin & G. E. McClearn (Eds.), *Nature, nurture & psychology*. (pp. 59-76): American Psychological Association.
- Meng, K., Rodríguez-Peña, A., Dimitrov, T., Chen, W., Yamin, M., Noda, M., Deuel, T. F. (2000). Pleiotrophin signals increased tyrosine phosphorylation of β -catenin through inactivation of the intrinsic catalytic activity of the receptor-type protein tyrosine phosphatase β/ζ . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(6), 2603-2608.
- Meyer, U., Yee, B. K., Feldon, J. (2007). The Neurodevelopmental Impact of Prenatal Infections at Different Times of Pregnancy: The Earlier the Worse? *The Neuroscientist*, 13(3), 241-256.
- Michieli, P. (2009). Hypoxia, angiogenesis and cancer therapy: To breathe or not to breathe? *Cell Cycle*, 8(20), 3291-3296.
- Milev, P., Chiba, A., Häring, M., Rauvala, H., Schachner, M., Ranscht, B., Margolis, R. K., Margolis, R. U. (1998). High Affinity Binding and Overlapping Localization of Neurocan and Phosphacan/Protein-tyrosine Phosphatase- ζ/β with Tenascin-R, Amphoterin, and the Heparin-binding Growth-associated Molecule. *Journal of Biological Chemistry*, 273(12), 6998-7005.
- Mill, J., Tang, T., Kaminsky, Z., Khare, T., Yazdanpanah, S., Bouchard, L., Jia, P., Assadzadeh, A., Flanagan, J., Schumacher, A., Wang, S.-C., Petronis, A. (2008).

Literaturverzeichnis

- Epigenomic Profiling Reveals DNA-Methylation Changes Associated with Major Psychosis. *The American Journal of Human Genetics*, 82(3), 696-711.
- Miyake, N., Thompson, J., Skinbjerg, M., Abi-Dargham, A. (2011). Presynaptic Dopamine in Schizophrenia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(2), 104-109.
- Moghaddam, B., Javitt, D. (2012). From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 4-15.
- Möller, H. J. (2008). *Psychiatrie und Psychotherapie: Spezielle Psychiatrie : mit 262 Tabellen*: Springer-Medizin-Verlag.
- Moore, T. H. M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R. E., Jones, P. B., Burke, M., Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, 370(9584), 319-328.
- Morgan, C., Fisher, H. (2007a). Environment and Schizophrenia: Environmental Factors in Schizophrenia: Childhood Trauma—A Critical Review. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 3-10.
- Morgan, C., Kirkbride, J., Leff, J., Craig, T., Hutchinson, G., McKenzie, K., Morgan, K., Dazzan, P., Doody, G., Jones, P., Murray, R., Fearon, P. (2007b). Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. *Psychol Med*, 37(04), 495-503.
- Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O., Andersen, P. K., Melbye, M. (1999). Effects of Family History and Place and Season of Birth on the Risk of Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 340(8), 603-608.
- Mulle, J. G., Dodd, A. F., McGrath, J. A., Wolyniec, P. S., Mitchell, A. A., Shetty, A. C., Sobreira, N. L., Valle, D., Rudd, M. K., Satten, G., Cutler, D. J., Pulver, A. E., Warren, S. T. (2010). Microdeletions of 3q29 Confer High Risk for Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, 87(2), 229-236.
- Muller, S., Kunkel, P., Lamszus, K., Ulbricht, U., Lorente, G. A., Nelson, A. M., von Schack, D., Chin, D. J., Lohr, S. C., Westphal, M., Melcher, T. (2003). A role for receptor tyrosine phosphatase[zeta] in glioma cell migration. *Oncogene*, 22(43), 6661-6668.
- Myers, D. G. (2008). *Psychologie mit 50 Tabellen ; [inklusive klinische Psychologie, Arbeits- und Organisationspsychologie, pädagogische Psychologie ; mit Lernzielen, Merksätzen, Prüfungsfragen und deutsch-englischem Glossar + online specials]. Psychology <dt.> (2., erw. und aktualisierte Aufl. ed.)*. Heidelberg: Springer.
- Myles, N., Newall, H., Nielssen, O., Large, M. (2012). The association between cannabis use and earlier age at onset of schizophrenia. *Curr Pharm Des*, 18(32), 5055-5069.

Literaturverzeichnis

- Nakayama, M., Hisatsune, J., Yamasaki, E., Nishi, Y., Wada, A., Kurazono, H., Sap, J., Yahiro, K., Moss, J., Hirayama, T. (2006). Clustering of *Helicobacter pylori* VacA in lipid rafts, mediated by its receptor. *Infect Immun*, 74(12), 6571-6580.
- Nave, K.-A. (2010). Myelination and support of axonal integrity by glia. [10.1038/nature09614]. *Nature*, 468(7321), 244-252.
- NCBI. (2013a) Retrieved 04.01.2013, 2013, from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=rs13241278
- NCBI. (2013b) Retrieved 30.01.2013, 2013, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/easyproxy.ub.uni-muenchen.de/gene/5803>
- Ng, M. Y. M., Levinson, D. F., Faraone, S. V., Suarez, B. K., DeLisi, L. E., Arinami, T., Riley, B., Paunio, T., Pulver, A. E., Irmansyah, Holmans, P. A., Escamilla, M., Wildenauer, D. B., Williams, N. M., Laurent, C., Mowry, B. J., Brzustowicz, L. M., Maziade, M., Sklar, P., Garver, D. L., Abecasis, G. R., Lerer, B., Fallin, M. D., Gurling, H. M. D., Gejman, P. V., Lindholm, E., Moises, H. W., Byerley, W., Wijsman, E. M., Forabosco, P., Tsuang, M. T., Hwu, H. G., Okazaki, Y., Kendler, K. S., Wormley, B., Fanous, A., Walsh, D., O'Neill, F. A., Peltonen, L., Nestadt, G., Lasseter, V. K., Liang, K. Y., Papadimitriou, G. M., Dikeos, D. G., Schwab, S. G., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Norton, N., Hare, E., Raventos, H., Nicolini, H., Albus, M., Maier, W., Nimgaonkar, V. L., Terenius, L., Mallet, J., Jay, M., Godard, S., Nertney, D., Alexander, M., Crowe, R. R., Silverman, J. M., Bassett, A. S., Roy, M. A., Merette, C., Pato, C. N., Pato, M. T., Roos, J. L., Kohn, Y., Amann-Zalcenstein, D., Kalsi, G., McQuillin, A., Curtis, D., Brynjolfson, J., Sigmundsson, T., Petursson, H., Sanders, A. R., Duan, J., Jazin, E., Myles-Worsley, M., Karayiorgou, M., Lewis, C. M. (2008). Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 14(8), 774-785.
- Nisbett, R. E., Aronson, J., Blair, C., Dickens, W., Flynn, J., Halpern, D. F., Turkheimer, E. (2012). Intelligence: New findings and theoretical developments. *American Psychologist*, 67(2), 130-159.
- Nishiwaki, T., Maeda, N., Noda, M. (1998). Characterization and Developmental Regulation of Proteoglycan-Type Protein Tyrosine Phosphatase ζ /RPTP β Isoforms. *Journal of Biochemistry*, 123(3), 458-467.
- Norman, R., Malla, A. K. (1993). Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. *Br J Psychiatry*, 162, 161-166.
- O'Donovan, M. C., Craddock, N., Norton, N., Williams, H., Peirce, T., Moskvina, V., Nikolov, I., Hamshere, M., Carroll, L., Georgieva, L., Dwyer, S., Holmans, P., Marchini, J. L., Spencer, C. C. A., Howie, B., Leung, H.-T., Hartmann, A. M., Moller, H.-J., Morris, D. W., Shi, Y., Feng, G., Hoffmann, P., Propping, P., Vasilescu, C., Maier, W., Rietschel, M., Zammit, S., Schumacher, J., Quinn, E. M., Schulze, T. G., Williams, N. M., Giegling, I., Iwata, N., Ikeda, M., Darvasi, A., Shifman, S., He, L., Duan, J., Sanders, A. R., Levinson, D. F., Gejman, P. V., Cichon, S., Nothen, M. M., Gill, M., Corvin, A., Rujescu, D., Kirov, G., Owen, M. J. (2008). Identification of loci associated with

- schizophrenia by genome-wide association and follow-up. [10.1038/ng.201]. *Nat Genet*, 40(9), 1053-1055.
- Oeth, P., Beaulieu, M., Park, C., Kosman, D., del Mistro, G., van den Boom, D., Jurinke, C. (2005). Iplex assay: increased plexing efficiency and flexibility for massarray? system through single base primer extension with mass-modified terminators. *Sequenom application note. Document*, 8876-8006.
- Olabi, B., Ellison-Wright, I., McIntosh, A. M., Wood, S. J., Bullmore, E., Lawrie, S. M. (2011). Are There Progressive Brain Changes in Schizophrenia? A Meta-Analysis of Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol Psychiatry*, 70(1), 88-96.
- Olney, J. W., Labruyere, J., Wang, G., Wozniak, D. F., Price, M. T., Sesma, M. A. (1991). NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science*, 254(5037), 1515-1518.
- Olney, J. W., Newcomer, J. W., Farber, N. B. (1999). NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 33(6), 523-533.
- Opler, M., Brown, A. S., Graziano, J., Desai, M., Zheng, W., Schaefer, C., Factor-Litvak, P., Susser, E. S. (2004). Prenatal lead exposure, delta-aminolevulinic acid, and schizophrenia. *Environ Health Perspect*, 112(5), 548-552.
- Organization, W. H. (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*: World Health Organization.
- Ornstein, T. J., Iddon, J. L., Baldacchino, A. M., Sahakian, B. J., London, M., Everitt, B. J., Robbins, T. W. (2000). Profiles of Cognitive Dysfunction in Chronic Amphetamine and Heroin Abusers. *Neuropsychopharmacology*, 23(2), 113-126.
- Ortega, M. C., Bribián, A., Peregrín, S., Gil, M. T., Marín, O., de Castro, F. (2012). Neuregulin-1/ErbB4 signaling controls the migration of oligodendrocyte precursor cells during development. *Exp Neurol*, 235(2), 610-620.
- Palmer, B., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., Zisook, S., Jeste, D. V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437-446.
- Pandina, G., Bilder, R., Turkoz, I., Alphas, L. (2013). Identification of clinically meaningful relationships among cognition, functionality, and symptoms in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res*, 143(2-3), 312-318.
- Pavlov, I., Võikar, V., Kaksonen, M., Lauri, S. E., Hienola, A., Taira, T., Rauvala, H. (2002). Role of Heparin-Binding Growth-Associated Molecule (HB-GAM) in Hippocampal LTP and Spatial Learning Revealed by Studies on Overexpressing and Knockout Mice. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 20(2), 330-342.

Literaturverzeichnis

- Pedersen, N. L., Plomin, R., Nesselroade, J. R., McClearn, G. E. (1992). A Quantitative Genetic Analysis of Cognitive Abilities During the Second Half of the Life Span. *Psychological Science*, 3(6), 346-353.
- Perez-Pinera, P., Alcantara, S., Dimitrov, T., Vega, J. A., Deuel, T. F. (2006). Pleiotrophin disrupts calcium-dependent homophilic cell–cell adhesion and initiates an epithelial–mesenchymal transition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(47), 17795-17800.
- Perez-Pinera, P., Garcia-Suarez, O., Menendez-Rodriguez, P., Mortimer, J., Chang, Y., Astudillo, A., Deuel, T. F. (2007). The receptor protein tyrosine phosphatase (RPTP) β/ζ is expressed in different subtypes of human breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 362(1), 5-10.
- Petrill, S. A., Lipton, P. A., Hewitt, J. K., Plomin, R., Cherny, S. S., Corley, R., DeFries, J. C. (2004). Genetic and Environmental Contributions to General Cognitive Ability Through the First 16 Years of Life. *Developmental Psychology*, 40(5), 805-812.
- Pflueger, M. O., Gschwandtner, U., Stieglitz, R.-D., Riecher-Rössler, A. (2007). Neuropsychological deficits in individuals with an at risk mental state for psychosis — Working memory as a potential trait marker. *Schizophr Res*, 97(1–3), 14-24.
- PGC, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. [Article]. *Nature*, 511(7510), 421-427.
- Plomin, R. (1994). *Genetics and experience: The interplay between nature and nurture*. Thousand Oaks, CA US: Sage Publications, Inc.
- Plomin, R., Fulker, D. W., Corley, R., DeFries, J. C. (1997). Nature, Nurture, and Cognitive Development from 1 to 16 Years: A Parent-Offspring Adoption Study. *Psychological Science*, 8(6), 442-447.
- Plomin, R., Spinath, F. M. (2004). Intelligence: Genetics, Genes, and Genomics. *Journal of Personality and Social Psychology*, 86(1), 112-129.
- Pol, H. E. H., Schnack, H. G., Posthuma, D., Mandl, R. C. W., Baaré, W. F., van Oel, C., van Haren, N. E., Collins, D. L., Evans, A. C., Amunts, K., Bürgel, U., Zilles, K., de Geus, E., Boomsma, D. I., Kahn, R. S. (2006). Genetic contributions to human brain morphology and intelligence. *The Journal of Neuroscience*, 26(40), 10235-10242.
- Polytarchou, C., Hatzia Apostolou, M., Poimenidi, E., Mikelis, C., Papadopoulou, A., Parthymou, A., Papadimitriou, E. (2009). Nitric oxide stimulates migration of human endothelial and prostate cancer cells through up-regulation of pleiotrophin expression and its receptor protein tyrosine phosphatase β/ζ . *International Journal of Cancer*, 124(8), 1785-1793.

Literaturverzeichnis

- Ponzetto, C., Bardelli, A., Zhen, Z., Maina, F., dalla Zonca, P., Giordano, S., Graziani, A., Panayotou, G., Comoglio, P. M. (1994). A multifunctional docking site mediates signaling and transformation by the hepatocyte growth factor/scatter factor receptor family. *Cell*, 77(2), 261-271.
- Posthuma, D., Luciano, M., Geus, E. J. C. d., Wright, M. J., Slagboom, P. E., Montgomery, G. W., Boomsma, D. I., Martin, N. G. (2005). A Genomewide Scan for Intelligence Identifies Quantitative Trait Loci on 2q and 6p. *The American Journal of Human Genetics*, 77(2), 318-326.
- Purcell, S., Stone, J., Sullivan, P., Ruderfer, D., McQuillin, A., Morris, D., O'Dushlaine, C., Corvin, A., Holmans, P., O'Donovan, M., Sklar, P., Wray, N., Macgregor, S., Visscher, P., Gurling, H., Blackwood, D., Corvin, A., Craddock, N., Gill, M., Hultman, C., Kirov, G., Lichtenstein, P., McQuillin, A., Muir, W., Owen, M., Pato, C., al., e. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. [10.1038/nature08185]. *Nature*, 460(7256), 748-752.
- Qiagen. (2005). QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbook.
- Ranganath, C., Minzenberg, M. J., Ragland, J. D. (2008). The Cognitive Neuroscience of Memory Function and Dysfunction in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 64(1), 18-25.
- Read, J., van Os, J., Morrison, A. P., Ross, C. A. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(5), 330-350.
- Reichenberg, A. (2010). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, 12(3), 383-392.
- Remington, G., Agid, O., Foussias, G. (2011). Schizophrenia as a disorder of too little dopamine: implications for symptoms and treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(4), 589-607.
- Revest, J.-M., Faivre-Sarrailh, C., Maeda, N., Noda, M., Schachner, M., Rougon, G. (1999). The interaction between F3 immunoglobulin domains and protein tyrosine phosphatases ζ/β triggers bidirectional signalling between neurons and glial cells. [Article]. *European Journal of Neuroscience*, 11(4), 1134-1147.
- Rice, J. P., Reich, T., Bucholz, K. K., Neuman, R. J. (1995). Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19(4), 1018-1023.
- Richter, V., Guthke, J. (1996). *Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar*. Göttingen: Hogrefe.
- Ripke, S., Sanders, A. R., Kendler, K. S., Levinson, D. F., Pamela Sklar, Peter A Holmans, Dan-Yu Lin, Jubao Duan, Roel A Ophoff, Ole A Andreassen, Edward Scolnick, Sven Cichon, David St. Clair, Aiden Corvin, Hugh Gurling, Thomas Werge, Dan Rujescu,

Douglas H R Blackwood, Carlos N Pato, Anil K Malhotra, Shaun Purcell, Frank Dudbridge, Benjamin M Neale, Lizzy Rossin, Peter M Visscher, Danielle Posthuma, Douglas M Ruderfer, Ayman Fanous, Hreinn Stefansson, Stacy Steinberg, Bryan J Mowry, Vera Golimbet, Marc De Hert, Erik G Jönsson, István Bitter, Olli P H Pietiläinen, David A Collier, Sarah Tosato, Ingrid Agartz, Margot Albus, Madeline Alexander, Richard L Amdur, Farooq Amin, Nicholas Bass, Sarah E Bergen, Donald W Black, Anders D Børglum, Matthew A Brown, Richard Bruggeman, Nancy G Buccola, William F Byerley, Wiepke Cahn, Rita M Cantor, Vaughan J Carr, Stanley V Catts, Khalid Choudhury, C Robert Cloninger, Paul Cormican, Nicholas Craddock, Patrick A Danoy, Susmita Datta, Lieuwe de Haan, Ditte Demontis, Dimitris Dikeos, Srdjan Djurovic, Peter Donnelly, Gary Donohoe, Linh Duong, Sarah Dwyer, Anders Fink-Jensen, Robert Freedman, Nelson B Freimer, Marion Friedl, Lyudmila Georgieva, Ina Giegling, Michael Gill, Birte Glenthøj, Stephanie Godard, Marian Hamshire, Mark Hansen, Thomas Hansen, Annette M Hartmann, Frans A Henskens, David M Hougaard, Christina M Hultman, Andrés Ingason, Assen V Jablensky, Klaus D Jakobsen, Maurice Jay, Gesche Jürgens, René S Kahn, Matthew C Keller, Gunter Kenis, Elaine Kenny, Yunjung Kim, George K Kirov, Heike Konnerth, Bettina Konte, Lydia Krabbendam, Robert Krasucki, Virginia K Lasseter, Claudine Laurent, Jacob Lawrence, Todd Lencz, F Bernard Lerer, Kung-Yee Liang, Paul Lichtenstein, Jeffrey A Lieberman, Don H Linszen, Jouko Lönnqvist, Carmel M Loughland, Alan W Maclean, Brion S Maher, Wolfgang Maier, Jacques Mallet, Pat Malloy, Manuel Mattheisen, Morten Mattingsdal, Kevin A McGhee, John J McGrath, Andrew McIntosh, Duncan E McLean, Andrew McQuillin, Ingrid Melle, Patricia T Michie, Vihra Milanova, Derek W Morris, Ole Mors, Preben B Mortensen, Valentina Moskvina, Pierandrea Muglia, Inez Myin-Germeys, Deborah A Nertney, Gerald Nestadt, Jimmi Nielsen, Ivan Nikolov, Merete Nordentoft, Nadine Norton, Markus M Nöthen, Colm T O'Dushlaine, Ann Olincy, Line Olsen, F Anthony O'Neill, Torben F Ørntoft, Michael J Owen, Christos Pantelis, George Papadimitriou, Michele T Pato, Leena Peltonen, Hannes Petursson, Ben Pickard, Jonathan Pimm, Ann E Pulver, Vinay Puri, Digby Quested, Emma M Quinn, Henrik B Rasmussen, János M Réthelyi, Robert Ribble, Marcella Rietschel, Brien P Riley, Mirella Ruggeri, Ulrich Schall, Thomas G Schulze, Sibylle G Schwab, Rodney J Scott, Jianxin Shi, Engilbert Sigurdsson, Jeremy M Silverman, Chris C A Spencer, Kari Stefansson, Amy Strange, Eric Strengman, T Scott Stroup, Jaana Suvisaari, Lars Terenius, Srinivasa Thirumalai, Johan H Thygesen, Sally Timm, Draga Toncheva, Edwin van den Oord, Jim van Os, Ruud van Winkel, Jan Veldink, Dermot Walsh, August G Wang, Durk Wiersma, Dieter B Wildenauer, Hywel J Williams, Nigel M Williams, Brandon Wormley, Stan Zammit, Patrick F Sullivan, Michael C O'Donovan, Daly, M. J., Gejman, P. V., Consortium, f. T. S. P. G.-W. A. S. G. (2011). Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. [Journal Article]

Research Support, N.I.H., Extramural

Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Nat Genet*, 43(10), 969-976. doi: 910.1038/ng.1940.

Risch, N., Rao, D. C. (1990). Genetic linkage and complex diseases, with special reference to psychiatric disorders. *Genetic Epidemiology*, 7(1), 3-16.

Rohracher, H. (1965). *Einführung in die Psychologie* (9., unveränd. Aufl. ed.). Wien u.a.: Urban & Schwarzenberg.

Literaturverzeichnis

- Ross, C. A., Margolis, R. L., Reading, S. A. J., Pletnikov, M., Coyle, J. T. (2006). Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron*, 52(1), 139-153.
- Rujescu, D., Ingason, A., Cichon, S., Pietiläinen, O. P. H., Barnes, M. R., Toulopoulou, T., Picchioni, M., Vassos, E., Ettinger, U., Bramon, E., Murray, R., Ruggeri, M., Tosato, S., Bonetto, C., Steinberg, S., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Petursson, H., Gylfason, A., Olason, P. I., Hardarsson, G., Jonsdottir, G. A., Gustafsson, O., Fossdal, R., Giegling, I., Möller, H.-J., Hartmann, A. M., Hoffmann, P., Crombie, C., Fraser, G., Walker, N., Lonnqvist, J., Suvisaari, J., Tuulio-Henriksson, A., Djurovic, S., Melle, I., Andreassen, O. A., Hansen, T., Werge, T., Kiemenev, L. A., Franke, B., Veltman, J., Buizer-Voskamp, J. E., Investigators, G., Sabatti, C., Ophoff, R. A., Rietschel, M., Nöthen, M. M., Stefansson, K., Peltonen, L., St Clair, D., Stefansson, H., Collier, D. A. (2009). Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 18(5), 988-996.
- Rund, B., Melle, I., Friis, S., Larsen, T. K., Midboe, L. J., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T. (2004). Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms. *Am J Psychiatry*, 161(3), 466-472.
- Ryan, J. J., Prifitera, A., Powers, L. (1983). Scoring reliability on the WAIS-R. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51(1), 149-150.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., McGrath, J. (2005). A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med*, 2(5), e141.
- Sakurai, T., Lustig, M., Nativ, M., Hemperly, J. J., Schlessinger, J., Peles, E., Grumet, M. (1997). Induction of Neurite Outgrowth through Contactin and Nr-CAM by Extracellular Regions of Glial Receptor Tyrosine Phosphatase β . *The Journal of Cell Biology*, 136(4), 907-918.
- Salleh, M. R. (2008). Life event, stress and illness. *Malays J Med Sci*, 15(4), 9-18.
- Saß, H., Association, A. P. (2003). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen. Textrevision - DSM-IV-TR; übersetzt nach der Textrevision der vierten Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders <dt>.* Göttingen [u.a.]: Hogrefe, Verl. für Psychologie.
- Sattler, J. M. (2001). *Assessment of children: cognitive applications*: J.M. Sattler.
- Satzger, W., Fessmann, H., Engel, R. R. (2002). Liefern HAWIE-R, WST und MWT-B vergleichbare. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 23(2), 159-170.
- Scarr, S., Weinberg, R. A. (1977). Intellectual similarities within families of both adopted and biological children. *Intelligence*, 1(2), 170-191.

Literaturverzeichnis

- Scarr, S., Weinberg, R. A. (1978). The influence of 'family background' on intellectual attainment. *American Sociological Review*, 43(5), 674-692.
- Schmalzigaug, R., Garron, M.-L., Roseman, J. T., Xing, Y., Davidson, C. E., Arold, S. T., Premont, R. T. (2007). GIT1 utilizes a focal adhesion targeting-homology domain to bind paxillin. *Cellular Signalling*, 19(8), 1733-1744.
- Schmitt, A., Hasan, A., Gruber, O., Falkai, P. (2011). Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 261 Suppl 2, S150-154 LID - 110.1007/s00406-00011-00242-00402 [doi].
- Schneider, K. (1959). *Clinical psychopathology*: Grune & Stratton.
- Schwartz, T. L., Sachdeva, S., Stahl, S. M. (2012). Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. [Hypothesis & Theory]. *Frontiers in Pharmacology*, 3.
- Segal, D., Koschnick, J. R., Slegers, L. H. A., Hof, P. R. (2007). Oligodendrocyte pathophysiology: a new view of schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(04), 503-511.
- Selten, J.-P., Frissen, A., Lensvelt-Mulders, G., Morgan, V. A. (2010). Schizophrenia and 1957 Pandemic of Influenza: Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 219-228.
- Semple, D. M., McIntosh, A. M., Lawrie, S. M. (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 19(2), 187-194.
- Shamsi, S., Lau, A., Lencz, T., Burdick, K. E., DeRosse, P., Brenner, R., Lindenmayer, J.-P., Malhotra, A. K. (2011). Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizophr Res*, 126(1-3), 257-264.
- Shaw, E., Woolley, D. W. (1956). Some serotoninlike activities of lysergic acid diethylamide. *Science*, 124(3212), 121-122 FAU - SHAW, E.
- Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., Carr, V. J., Green, M. J. (2012). Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1342-1356.
- Shi, J., Levinson, D. F., Duan, J., Sanders, A. R., Zheng, Y., Pe'er, I., Dudbridge, F., Holmans, P. A., Whittemore, A. S., Mowry, B. J., Olincy, A., Amin, F., Cloninger, C. R., Silverman, J. M., Buccola, N. G., Byerley, W. F., Black, D. W., Crowe, R. R., Oksenberg, J. R., Mirel, D. B., Kendler, K. S., Freedman, R., Gejman, P. V. (2009). Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. [10.1038/nature08192]. *Nature*, 460(7256), 753-757.
- Sim, F. J., Lang, J. K., Waldau, B., Roy, N. S., Schwartz, T. E., Pilcher, W. H., Chandross, K. J., Natesan, S., Merrill, J. E., Goldman, S. A. (2006). Complementary patterns of gene expression by human oligodendrocyte progenitors and their environment predict

Literaturverzeichnis

- determinants of progenitor maintenance and differentiation. *Annals of Neurology*, 59(5), 763-779.
- Simon, T., Binet, A. (1904). Méthodes nouvelles pour le diagnostic du niveau intellectuel des anormaux. *L'année psychologique*, 191-244.
- Skodak, M., Skeels, H. M. (1949). A final follow-up study of 100 adopted children. *J Genet Psychol*, 75(1), 85-125 FAU - SKODAK, M.
- Slate, J. R., Jones, C. H., Murray, R. A., Coulter, C. (1993). Evidence that practitioners err in administering and scoring the WAIS—R. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, 25(4), 156-161.
- Spearman, C. (1904). "General Intelligence," Objectively Determined and Measured. *The American Journal of Psychology*, 15(2), 201-292.
- Spinath, F. M., Ronald, A., Harlaar, N., Price, T. S., Plomin, R. (2003). Phenotypic g early in life: On the etiology of general cognitive ability in a large population sample of twin children aged 2–4 years. *Intelligence*, 31(2), 195-210.
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., van Engeland, H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 191, 5-13.
- St Clair, D., Xu, M., Wang, P., Yu, Y., Fang, Y., Zhang, F., Zheng, X., Gu, N., Feng, G., Sham, P., He, L. (2005). Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of. *Jama*, 294(5), 557-562.
- Stahl, S. M. (2007). Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction. *CNS Spectr*, 12(4), 265-268.
- Stankiewicz, T. R., Linseman, D. A. (2014). Rho family GTPases: key players in neuronal development, neuronal survival, and neurodegeneration. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, 314.
- Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., Werge, T., Pietiläinen, O. P. H., Mors, O., Mortensen, P. B., Sigurdsson, E., Gustafsson, O., Nyegaard, M., Tuulio-Henriksson, A., Ingason, A., Hansen, T., Suvisaari, J., Lonnqvist, J., Paunio, T., Borglum, A. D., Hartmann, A., Fink-Jensen, A., Nordentoft, M., Hougaard, D., Norgaard-Pedersen, B., Bottcher, Y., Olesen, J., Breuer, R., Moller, H.-J., Giegling, I., Rasmussen, H. B., Timm, S., Mattheisen, M., Bitter, I., Rethelyi, J. M., Magnusdottir, B. B., Sigmundsson, T., Olason, P., Masson-Gisli, Gulcher, J. R., Haraldsson, M., Fossdal, R., Thorgeirsson, T. E., Thorsteinsdottir, U., Ruggeri, M., Tosato, S., Franke, B., Strengman, E., Kiemene, L. A., Melle, I., Djurovic, S., Abramova, L., Kaleda, V., Sanjuan, J., de Frutos, R., Bramon, E., Vassos, E., Fraser, G., Ettinger, U., Picchioni, M., Walker, N., Touloupoulou, T., Need, A. C., Ge, D., Lim Yoon, J., Shianna, K. V., Freimer, N. B., Cantor, R. M., Murray, R., Kong, A., Golimbet, V., Carracedo, A., Arango, C., Costas, J., Jonsson, E. G., Terenius, L., Agartz, I., Petursson, H., Nothen, M. M., Rietschel, M., Matthews, P. M., Muglia, P., Peltonen, L., St Clair, D., Goldstein, D. B.,

Literaturverzeichnis

- Stefansson, K., Collier, D. A. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. [10.1038/nature08186]. *Nature*, 460(7256), 744-747.
- Stefansson, H., Petursson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., Ghosh, S., Brynjolfsson, J., Gunnarsdottir, S., Ivarsson, O., Chou, T. T., Hjaltason, O., Birgisdottir, B., Jonsson, H., Gudnadottir, V. G., Gudmundsdottir, E., Bjornsson, A., Ingvarsson, B., Ingason, A., Sigfusson, S., Hardardottir, H., Harvey, R. P., Lai, D., Zhou, M., Brunner, D., Mutel, V., Gonzalo, A., Lemke, G., Sainz, J., Johannesson, G., Andresson, T., Gudbjartsson, D., Manolescu, A., Frigge, M. L., Gurney, M. E., Kong, A., Gulcher, J. R., Stefansson, K. (2002). Neuregulin 1 and Susceptibility to Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, 71(4), 877-892.
- Stefansson, H., Rujescu, D., Cichon, S., Pietilainen, O. P. H., Ingason, A., Steinberg, S., Fossdal, R., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Buizer-Voskamp, J. E., Hansen, T., Jakobsen, K. D., Muglia, P., Francks, C., Matthews, P. M., Gylfason, A., Halldorsson, B. V., Gudbjartsson, D., Thorgeirsson, T. E., Sigurdsson, A., Jonasdottir, A., Jonasdottir, A., Bjornsson, A., Mattiasdottir, S., Blondal, T., Haraldsson, M., Magnusdottir, B. B., Giegling, I., Moller, H.-J., Hartmann, A., Shianna, K. V., Ge, D., Need, A. C., Crombie, C., Fraser, G., Walker, N., Lonnqvist, J., Suvisaari, J., Tuulio-Henriksson, A., Paunio, T., Touloupoulou, T., Bramon, E., Di Forti, M., Murray, R., Ruggeri, M., Vassos, E., Tosato, S., Walshe, M., Li, T., Vasilescu, C., Muhleisen, T. W., Wang, A. G., Ullum, H., Djurovic, S., Melle, I., Olesen, J., Kiemeny, L. A., Franke, B., Sabatti, C., Freimer, N. B., Gulcher, J. R., Thorsteinsdottir, U., Kong, A., Andreassen, O. A., Ophoff, R. A., Georgi, A., Rietschel, M., Werge, T., Petursson, H., Goldstein, D. B., Nothen, M. M., Peltonen, L., Collier, D. A., St Clair, D., Stefansson, K. (2008). Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. [10.1038/nature07229]. *Nature*, 455(7210), 232-236.
- Stefansson, H., Steinthorsdottir, V., Thorgeirsson, T. E., Gulcher, J. R., Stefansson, K. (2004). Neuregulin 1 and schizophrenia. *Ann Med*, 36(1), 62-71.
- Stern, E., Guthke, J. (2001). *Perspektiven der Intelligenzforschung*. Lengerich [u.a.]: Pabst Science Publ.
- Stern, W. (1911). *Intelligenzproblem und Schule*. Leipzig: Teubner.
- Stern, W. (1912). *Die psychologischen Methoden der Intelligenzprüfung und deren Anwendung an Schulkindern*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
- Sternberg, R. J. (1985). *Beyond IQ : a triarchic theory of human intelligence*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Sternberg, R. J. (2000). Cognition. The holy grail of general intelligence. [Comment]. *Science*, 289(5478), 399-401.
- Sternberg, R. J. (2004). *International handbook of intelligence* (1. publ. ed.). Cambridge [u.a.]: Cambridge University Press.

Literaturverzeichnis

- Sternberg, R. J. (2011). *The Cambridge handbook of intelligence* (1. publ. ed.). Cambridge [u.a.]: Cambridge Univ. Press.
- Stone, J. M., Morrison, P. D., Pilowsky, L. S. (2007). Review: Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia — a synthesis and selective review. *Journal of Psychopharmacology*, 21(4), 440-452.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests. administration, norms, and commentary* (3. ed. ed.). Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press.
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60(12), 1187-1192.
- Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H. W., Brown, A. S., Lin, S., Labovitz, D., Gorman, J. M. (1996). Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 53(1), 25-31.
- SZgene. (2010, 17.01.2010) Retrieved 03.01.2013, 2013, from <http://www.szgene.org/geneoverview.asp?geneID=504>
- Szoke, A., Trandafir, A., Dupont, M.-E., Meary, A., Schurhoff, F., Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 192(4), 248-257 LID - 210.1192/bjp.bp.1106.029009 [doi].
- Takata, A., Iwayama, Y., Fukuo, Y., Ikeda, M., Okochi, T., Maekawa, M., Toyota, T., Yamada, K., Hattori, E., Ohnishi, T., Toyoshima, M., Ujike, H., Inada, T., Kunugi, H., Ozaki, N., Nanko, S., Nakamura, K., Mori, N., Kanba, S., Iwata, N., Kato, T., Yoshikawa, T. (2012). A Population-Specific Uncommon Variant in GRIN3A Associated with Schizophrenia. *Biol Psychiatry*(0).
- Tambs, K., Sundet, J. M., Magnus, p. (1984). Heritability analysis of the WAIS subtests. A study of twins. *Intelligence*, 8(4), 283-293.
- Tamura, H., Fukada, M., Fujikawa, A., Noda, M. (2006). Protein tyrosine phosphatase receptor type Z is involved in hippocampus-dependent memory formation through dephosphorylation at Y1105 on p190 RhoGAP. *Neurosci Lett*, 399(1-2), 33-38.
- Tandon, R., Keshavan, M. S., Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "Just the Facts" What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*, 102(1-3), 1-18.
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*, 110(1-3), 1-23.
- Tang, B., Thornton-Wells, T., Askland, K. D. (2011). Comparative Linkage Meta-Analysis Reveals Regionally-Distinct, Disparate Genetic Architectures: Application to Bipolar Disorder and Schizophrenia. *PLoS One*, 6(4), e19073.

Literaturverzeichnis

- Teasdale, T. W., Owen, D. R. (1984). Heredity and familial environment in intelligence and educational level: A sibling study. *Nature*, 309(5969), 620-622.
- Terman, L. M. (1916). *The measurement of intelligence*. Boston, MA: Houghton Mifflin Co.
- Tewes, U. (1994). *HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 ; Handbuch und Testanweisung. Manual for the Wechsler adult intelligence scale* (2., korr. Aufl. ed.). Bern [u.a.]: Huber.
- Thomaidou, D., Coquillat, D., Meintanis, S., Noda, M., Rougon, G., Matsas, R. (2001). Soluble forms of NCAM and F3 neuronal cell adhesion molecules promote Schwann cell migration: identification of protein tyrosine phosphatases ζ/β as the putative F3 receptors on Schwann cells. *Journal of Neurochemistry*, 78(4), 767-778.
- Thomasius, R., Zapletalova, P., Petersen, K., Buchert, R., Andresen, B., Wartberg, L., Nebeling, B., Schmoldt, A. (2006). Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: the longitudinal perspective. *Journal of Psychopharmacology*, 20(2), 211-225.
- Thurstone, L. L. (1938). *Primary mental abilities*. Chicago: University of Chicago Press.
- Thurstone, L. L. (1969). *Primary mental abilities* (New impr. ed.). Chicago: Univ. of Chicago Press.
- Thurstone, L. L., Thurstone, T. G. (1941). *Factorial studies of intelligence*. Chicago: University of Chicago Press.
- Tkachev, D., Mimmack, M. L., Ryan, M. M., Wayland, M., Freeman, T., Jones, P. B., Starkey, M., Webster, M. J., Yolken, R. H., Bahn, S. (2003). Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *The Lancet*, 362(9386), 798-805.
- Toga, A. W., Thompson, P. M. (2005). Genetics of brain structure and intelligence. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Annu Rev Neurosci*, 28, 1-23.
- Tonks, N. K. (2006). Protein tyrosine phosphatases: from genes, to function, to disease. [10.1038/nrm2039]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 7(11), 833-846.
- Torrey, E. F., Buka, S., Cannon, T. D., Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Liu, T., Hadley, T., Rosso, I. M., Bearden, C., Yolken, R. H. (2009). Paternal age as a risk factor for schizophrenia: How important is it? *Schizophr Res*, 114(1-3), 1-5.
- Torrey, E. F., Miller, J., Rawlings, R., Yolken, R. H. (1997). Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res*, 28(1), 1-38.

Literaturverzeichnis

- Toulopoulou, T., Goldberg, T. E., Mesa, I., al., e. (2010). Impaired intellect and memory: A missing link between genetic risk and schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry*, 67(9), 905-913.
- Tsubouchi, A., Sakakura, J., Yagi, R., Mazaki, Y., Schaefer, E., Yano, H., Sabe, H. (2002). Localized suppression of RhoA activity by Tyr31/118-phosphorylated paxillin in cell adhesion and migration. *The Journal of Cell Biology*, 159(4), 673-683.
- Tulsky, D. S. (2003). *Clinical Interpretation of the WAIS-III and WMS-III*: Academic Press.
- Tulsky, D. S., Price, L. R. (2003). The joint WAIS-III and WMS-III factor structure: Development and cross-validation of a six-factor model of cognitive functioning. *Psychological Assessment*, 15(2), 149-162.
- Vacic, V., McCarthy, S., Malhotra, D., Murray, F., Chou, H.-H., Peoples, A., Makarov, V., Yoon, S., Bhandari, A., Corominas, R., Iakoucheva, L. M., Krastoshevsky, O., Krause, V., Larach-Walters, V., Welsh, D. K., Craig, D., Kelsoe, J. R., Gershon, E. S., Leal, S. M., Aquila, M. D., Morris, D. W., Gill, M., Corvin, A., Insel, P. A., McClellan, J., King, M.-C., Karayiorgou, M., Levy, D. L., DeLisi, L. E., Sebat, J. (2011). Duplications of the neuropeptide receptor gene VIPR2 confer significant risk for schizophrenia. [10.1038/nature09884]. *Nature*, 471(7339), 499-503.
- van Hooren, S., Versmissen, D., Janssen, I., Myin-Germeys, I., à Campo, J., Mengelers, R., van Os, J., Krabbendam, L. (2008). Social cognition and neurocognition as independent domains in psychosis. *Schizophr Res*, 103(1–3), 257-265.
- van Nieuw Amerongen, G. P., Natarajan, K., Yin, G., Hoefen, R. J., Osawa, M., Haendeler, J., Ridley, A. J., Fujiwara, K., van Hinsbergh, V. W. M., Berk, B. C. (2004). GIT1 Mediates Thrombin Signaling in Endothelial Cells: Role in Turnover of RhoA-Type Focal Adhesions. *Circulation Research*, 94(8), 1041-1049.
- van Os, J., Selten, J. P. (1998). Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940. *Br J Psychiatry*, 172, 324-326.
- Vassos, E., Collier, D. A., Holden, S., Patch, C., Rujescu, D., St Clair, D., Lewis, C. M. (2010). Penetrance for copy number variants associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 19(17), 3477-3481.
- Vereczkei, A., Mirnics, K. (2011). Genetic predisposition to schizophrenia: what did we learn and what does the. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13(4), 205-210.
- Vernon, P. E. (1950). *The structure of human abilities*. New York, NY, US: Methuen.
- Vernon, P. E. (1965). Ability Factors and Environmental Influences. *Am Psychol*, 20, 723-733.
- Visscher, P. M., Hill, W. G., Wray, N. R. (2008). Heritability in the genomics era; concepts and misconceptions. [10.1038/nrg2322]. *Nat Rev Genet*, 9(4), 255-266.

Literaturverzeichnis

- Wager, T., Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3(4), 255-274.
- Walker, E., Kestler, L., Bollini, A., Hochman, K. M. (2004). Schizophrenia: Etiology and Course. *Annual Review of Psychology*, 55(1), 401-430.
- Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., Addington, A. M., Pierce, S. B., Cooper, G. M., Nord, A. S., Kusenda, M., Malhotra, D., Bhandari, A., Stray, S. M., Rippey, C. F., Roccanova, P., Makarov, V., Lakshmi, B., Findling, R. L., Sikich, L., Stromberg, T., Merriman, B., Gogtay, N., Butler, P., Eckstrand, K., Noory, L., Gochman, P., Long, R., Chen, Z., Davis, S., Baker, C., Eichler, E. E., Meltzer, P. S., Nelson, S. F., Singleton, A. B., Lee, M. K., Rapoport, J. L., King, M.-C., Sebat, J. (2008). Rare Structural Variants Disrupt Multiple Genes in Neurodevelopmental Pathways in Schizophrenia. *Science*, 320(5875), 539-543.
- Wang, V., Davis, D. A., Veeranna, R. P., Haque, M., Yarchoan, R. (2010). Characterization of the Activation of Protein Tyrosine Phosphatase, Receptor-Type, Z Polypeptide 1 (PTPRZ1) by Hypoxia Inducible Factor-2 Alpha. *PLoS One*, 5(3), e9641.
- Wechsler, D. (1939a). Classification of intelligence *The measurement of adult intelligence*. (pp. 37-49): Williams & Wilkins Co.
- Wechsler, D. (1939b). Selection and description of tests *The measurement of adult intelligence*. (pp. 75-103): Williams & Wilkins Co.
- Wechsler, D. (1964). *Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Textband zum Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE). The measurement of adult intelligence <dt.>* (3., unveränd. Aufl. ed.). Bern [u.a.]: Huber.
- Wechsler, D. (1981). *Manual for the Wechsler Intelligence Scale Revised*. New York: The Psychological Cooperation.
- Wied, S. (2007). *Psyhyrembel Pflege: Pflgetechniken, Pflegehilfsmittel, Pflegewissenschaft, Pflegemanagement, Psychologie, Recht* (2., überarb. und erw. Aufl. ed.). Berlin [u.a.]: de Gruyter.
- Wilcox, J. A., Nasrallah, H. A. (1987). Childhood head trauma and psychosis. *Psychiatry Res*, 21(4), 303-306.
- Williams, H. J., Norton, N., Dwyer, S., Moskvina, V., Nikolov, I., Carroll, L., Georgieva, L., Williams, N. M., Morris, D. W., Quinn, E. M., Giegling, I., Ikeda, M., Wood, J., Lencz, T., Hultman, C., Lichtenstein, P., Thiselton, D., Maher, B. S., Malhotra, A. K., Riley, B., Kendler, K. S., Gill, M., Sullivan, P., Sklar, P., Purcell, S., Nimgaonkar, V. L., Kirov, G., Holmans, P., Corvin, A., Rujescu, D., Craddock, N., Owen, M. J., O'Donovan, M. C. (2011). Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 16(4), 429-441.

Literaturverzeichnis

- Wittchen, H.-U. (1997). *Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse I und II, SKID, SCID-1 <dt.>. -SCID-2<dt.>*. Göttingen [u.a.]: Hogrefe.
- Woo, R.-S., Li, X.-M., Tao, Y., Carpenter-Hyland, E., Huang, Y. Z., Weber, J., Neiswender, H., Dong, X.-P., Wu, J., Gassmann, M., Lai, C., Xiong, W.-C., Gao, T.-M., Mei, L. (2007). Neuregulin-1 Enhances Depolarization-Induced GABA Release. *Neuron*, 54(4), 599-610.
- Woods, B. T. (1998). Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry*, 155(12), 1661-1670.
- Wright, I., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M., Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157(1), 16-25.
- Wu, C.-W., Kao, H.-L., Li, A. F. Y., Chi, C.-W., Lin, W.-c. (2006). Protein tyrosine-phosphatase expression profiling in gastric cancer tissues. *Cancer Letters*, 242(1), 95-103.
- Xu, B., Roos, J. L., Levy, S., van Rensburg, E. J., Gogos, J. A., Karayiorgou, M. (2008). Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. [10.1038/ng.162]. *Nat Genet*, 40(7), 880-885.
- Xu, Y., Xia, W., Baker, D., Zhou, J., Cha, H. C., Voorhees, J. J., Fisher, G. J. (2011). Receptor-type Protein Tyrosine Phosphatase β (RPTP- β) Directly Dephosphorylates and Regulates Hepatocyte Growth Factor Receptor (HGFR/Met) Function. *Journal of Biological Chemistry*, 286(18), 15980-15988.
- Yeo, R. A., Gangestad, S. W., Liu, J., Calhoun, V. D., Hutchison, K. E. (2011). Rare Copy Number Deletions Predict Individual Variation in Intelligence. *PLoS One*, 6(1), e16339.
- Zimbardo, P. G., Gerrig, R. J., Graf, R. (2004). *Psychologie*
Psychology and life <dt.> (16., aktualisierte Aufl. ed.). München [u.a.]: Pearson Studium.
- Zornberg, G. I., Buka, S. L., Tsuang, M. T. (2000). Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157(2), 196-202.

8 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 2011 bis August 2012 in der Sektion Molekulare und Klinische Neurobiologie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt dem Leiter der Arbeitsgruppe, Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu für die Möglichkeit der Durchführung der vorliegenden Arbeit in seiner Abteilung.

Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai und seinem Vorgänger Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller möchte ich meinen Dank für die Möglichkeit aussprechen, diese Promotionsarbeit an der von ihnen geleiteten Psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität durchzuführen.

Darüber hinaus danke ich Frau PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling für ihre Betreuung, die Hilfe bei der Datenanalyse und statistischen Auswertung und für die stetige Unterstützung. Einen besonderen Dank möchte ich Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann aussprechen, für ihre stetige Hilfestellung bei jeder Frage und das detaillierte Korrekturlesen. Sie war mir immer eine geduldige und kompetente Ansprechpartnerin in allen Belangen.

Ich bedanke mich bei allen Patienten und Kontrollprobanden für ihre Teilnahme an der Studie.

Bei meinen Mitdoktoranden möchte ich mich für die kollegiale Zusammenarbeit bedanken.

Bei meinen Eltern, meinen Korrekturlesern und Freunden möchte ich mich für die immerwährende Unterstützung bedanken, ohne die ich niemals bis hierher gekommen wäre.

9 Eidesstattliche Erklärung

Janna Rauch,

geboren am 23.08.1987 in München.

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt und verfasst habe, dass alle Hilfsmittel und sonstigen Hilfen angegeben und dass alle Stellen, die ich wörtlich oder dem Sinne nach aus anderen Veröffentlichungen entnommen habe, kenntlich gemacht worden sind; dass die Dissertation in der vorgelegten oder einer ähnlichen Fassung noch nicht zu einem früheren Zeitpunkt an der Ludwig Maximilians Universität München oder einer anderen in- oder ausländischen Hochschule als Dissertation eingereicht worden ist.
